

00765

**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**

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

1999

18-7-01-00

**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 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.**

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**

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

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar el Título de
Odontólogo**

DIRECTOR

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

ASESOR METODOLOGICO

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

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

1999

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Carlos Medina, director de la Liga Central Contra la Epilepsia, por permitirnos realizar este estudio.

A la Doctora Paola Cárdenas , Odontóloga Universidad del Bosque; odontóloga de la Liga Central Contra la Epilepsia por su colaboración y apoyo durante el trayecto del estudio clínico.

Aunque esta monografía es producto de sus autoras, no se podría realizar sin la colaboración directa e indirecta de otras personas. Dedicamos este trabajo al Doctor Gustavo Morales nuestro asesor científico y a la Doctora María Alejandra González nuestra asesora metodológica, quienes nos ayudaron con sus aportes, opiniones críticas y comentarios constructivos, como también por compartir con nosotras sus conocimientos y darnos ejemplo de carácter profesional.

También dedicamos este trabajo a Dios, a nuestras familias que merecen un reconocimiento especial, ya que mucho del tiempo que nosotras dedicamos a este trabajo se lo quitamos a ellas. Les agradecemos su apoyo y comprensión.

CONTENIDO

	Pág
INTRODUCCION	1
1. CONTEXTO DE LA INVESTIGACION	2
1.1 DEFINICION DEL PROBLEMA	2
1.2 JUSTIFICACION	3
1.3 PROPOSITO	3
1.4 MARCO	3
1.5 OBJETIVOS	63
1.5.1 General	63
1.5.2 Específicos	63
2. METODO	64
2.1 TIPO DE ESTUDIO	64
2.2 POBLACION	64
2.3 DEFINICION DE VARIABLES (UNIDADES TEMATICAS)	64
2.4 INSTRUMENTOS	68
2.5 PROCEDIMIENTO	68
2.6 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION	70
3. RESULTADOS	71
4. DISCUSION	75
5. CONCLUSIONES	79
6. RECOMENDACIONES	81
BIBLIOGRAFIA	82
ANEXOS	92

LISTA ESPECIAL

- TABLA 1: Anticonvulsivantes indicados en tipos particulares de epilepsia.
- TABLA 2: Prevalencia del agrandamiento gingival relacionado con diversos fármacos antiepiléptico en una población de pacientes externos no retardados.
- TABLA 3: Efecto de la fenitoina en la actividad mitótica de la gingiva.
- TABLA 4: Distribución de los pacientes según edad, medicamento, dosis/día y tiempo de ingesta.
- TABLA 5: Severidad de agrandamiento gingival según género.
- TABLA 6: Severidad de agrandamiento gingival según rango de edad.
- TABLA 7: Presencia o ausencia de agrandamiento gingival según la dosis del medicamento.
- TABLA 8: Severidad de agrandamiento gingival según tiempo de ingesta del medicamento.
- TABLA 9: Índice de placa y severidad de agrandamiento gingival .
- ANEXO 1: Instrumento 1. Aceptación voluntaria del paciente.
- ANEXO 2: Instrumento 2. Historia clínica del paciente.
- GRAFICA 1: Distribución de los pacientes según el rango de edad.
- GRAFICA 2: Severidad de agrandamiento según género.
- GRAFICA 3: Severidad de agrandamiento gingival según rango de edad.
- GRAFICA 4: Presencia o ausencia de agrndamiento según la dosis del medicamento.
- GRAFICA 5: Severidad de agrandamiento gingival según tiempo de ingesta del medicamento.
- GRAFICA 6: Índice de placa y severidad de agrandamiento gingival.

GLOSARIO

- ATAXIA: Incoordinación de los movimientos involuntarios en conservación muscular.
- ECLAMPSIA: Término con el cual se designaba la epilepsia cuyas crisis eran consecuencia de trastornos metabólicos.
- ESCLEROSIS: Induración patológica de un órgano o de un tejido a consecuencia de la hipertrofia del tejido conjuntivo que entra en su estructura.
- HEMATOLOGICO: estudio de la sangre desde el punto de vista anatómico, fisiológico y patológico.
- HIPOALBUNEMIA: Disminución de la cantidad de albúmina contenida en el plasma sanguíneo.
- HIPOGLUCEMIA: Disminución de la cantidad de glucosa contenida en la sangre cuando llega la proporción de 0,06-0,04% los síntomas ordinarios son: nerviosidad, hambre, sudor profuso, vértigo.
- HIPSARRITMIA: Anomalia del electroencefalograma.
- HIRSUTISMO: Sinónimo de virilismo.
- LIPOIDIOSIS: Infiltración de las células de un órgano o de un tejido por ciertos lípidos.
- MIDRIASIS: Dilatación anormal de la pupila con inmovilidad del iris (parálisis del esfínter) o con conservación de los reflejos (espasmo del dilatador).

- MIOCLONIA: Contracciones musculares clónicas, bruscas semejante a las sacudidas provocadas por el choque eléctrico, involuntarias.
- MITOGENA: Que provoca mitosis.
- NISTAGMO: Movimientos oscilatorios y a veces rotatorios del globo ocular. Estos movimientos son involuntarios bruscos, horizontales, verticales o a veces de circunducción.
- OFTALMOPLEJIA: Parálisis de los músculos del ojo.
- OSTEOMALASIA: Desmineralización esquelética generalizada por insuficiencia de fijación fosfocálcica sobre la trama proteica del hueso o tejido osteoide.
- PAROXISMO: Periodo de una enfermedad o de un estado mórbido durante el cual los síntomas presentan su actividad máxima.
- UREMIA: Estado autóxico producido por la presencia de componentes de la orina en la sangre, debido a insuficiencia renal. Síntomas : náuseas, vómitos, cefalalgias, vértigos, somnolencias, coma, convulsiones y olor urinoso del aliento y sudor, reviste diferentes formas cerebral, gastrointestinal, respiratoria, siendo la primera la más frecuente, especialmente en su variedad convulsiva o ecláptica.
- VIRILISMO: Síndrome observado en la mujer después de la pubertad, consiste en un desarrollo exuberante y precoz del sistema piloso que adopta una distribución masculina una adiposidad generalizada, estrias purpúricas, hiperestenia.

INTRODUCCION

Desde hace más de una década se usan de manera frecuente medicamentos que buscan mejorar la calidad de vida del paciente. Sin embargo, algunas de estas medicamentos inducen efectos indeseables en la cavidad oral, como por ejemplo la hiperplasia gingival la cual debe ser estudiada por el odontólogo.

Ante todo es necesario elaborar una buena historia clínica, para lograr identificar enfermedades sistémicas en este caso la Epilepsia la cual requiere uso prolongado de medicamentos anticonvulsivantes que manifiestan alteraciones en cavidad oral.

La atención que se brinde a los pacientes siempre debe ser integral, ya que el número de pacientes comprometidos sistémicamente que asisten a consulta cada día es mayor.

Con la realización de este estudio se logrará un acercamiento con los pacientes el cual puede ser la mejor alternativa para el manejo de estos pacientes. Se deben tener en cuenta los factores que predisponen a agravar esta lesión para regularlos y lograr un pronóstico bueno en el tratamiento requerido.

1. CONTEXTO DE LA INVESTIGACION

1.1 DEFINICION DEL PROBLEMA

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 difenilhidantoina 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 cómo se produce la lesión no se conoce, sin embargo se sabe que el medicamento actúa directamente sobre el fibroblasto, haciendo que este se multiplique y funciones con mayor actividad en la producción de colágeno. Este agrandamiento tiende a desaparecer cuando se interrumpe la administración del medicamento.

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?

1.2 JUSTIFICACION

Con el presente estudio clínico se pretende determinar el efecto de la fenitoina como medicamento anticonvulsivante en los cambios de los tejidos periodontales y de la misma manera determinar el papel de la placa bacteriana en la severidad del agrandamiento.

1.3 PROPOSITO

Este estudio pretende establecer si existen o no cambios en tejidos periodontales en pacientes que ingieren medicamentos anticonvulsivantes, en este caso la fenitoina, y que asisten a la Liga Central Contra la Epilepsia.

1.4 MARCO

1.4.1. EPILEPSIA

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).

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).

La "Epilepsia es considerada como un síntoma producido por un tipo de trastorno generalizado de la función cerebral, es un trastorno caracterizado por episodios separados recurrentes principalmente de origen encefálico en los que hay una alteración del movimiento, de la sensibilidad, de la conducta, de la percepción, de la conciencia, o de todo ello incluyendo convulsiones que tienen una causa extracraneal reconocible, como hipoglucemia, uremia y eclampsia. 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. Según (Sutherland, J.,1982). Se puede decir que todo ataque epiléptico produce alguna alteración electroencefalográfica siempre que el registro se efectúe en el momento de la crisis o el ataque . Según el mismo autor. La "epilepsia" en sí es una enfermedad nerviosa esencialmente crónica, que se presenta por accesos más o menos frecuentes, caracterizados unas veces (gran mal) por pérdida súbita del conocimiento, convulsiones tónicas , clónicas y coma; y otras veces (pequeño mal por sensaciones vertiginosas u otras equivalentes, es frecuentemente hereditaria.

La epilepsia se puede clasificar con base a su etiología, algunos pacientes, tienen "Epilepsia"

por una causa demostrable conocida (lesión craneal, neoplasia cerebral, hipoglucemia, supresión de medicamentos), otros pacientes presentan crisis epilépticas sin causa demostrable. Por lo tanto es posible clasificar la "Epilepsia" con base a su etiología en epilepsia ideopática y epilepsia sintomática.

La epilepsia ideopática : También se denomina primaria o constitucional, es sin causa aparente y como características clínicas presenta crisis mayores (gran mal): Pérdida súbita del conocimiento, convulsiones tónicas cónicas y coma; crisis menores (ausencias; pequeño mal): Por sensaciones vertiginosas u otros equivalentes; crisis mioclónicas : Enfermedad de Unverricht, forma rara en la que en los intervalos de los ataques hay contracciones clónicas paroxismales de las extremidades y temblores fibrilares y crisis acinéticas : Pérdida del conocimiento sin espasmos ni convulsiones.

La epilepsia sintomática o secundaria: Se presenta debido a causas intracraneales y debida a causas extracraneales caracterizada clínicamente por síntomas corticales focales, que preceden a una crisis mayor (gran mal) y crisis mioclónicas.

Clasificación de la epilepsia adaptada de la clasificación propuesta por la Liga Internacional Contra la Epilepsia en 1969.

Esta es otra clasificación y es la siguiente: Crisis generalizadas, crisis parciales, y las crisis no clasificables. Las crisis generalizadas se caracterizan por una descarga anormal que se origina en la formación reticular mesodiencefálica o en un sitio muy cercano a la misma y casi

instantáneamente se proyecta en forma amplia y difusa a todo el encéfalo; el electroencefalograma muestra descargas difusas, sincrónicas y simétricas en forma de espigas y ondas lentas; clínicamente desde el principio puede ocurrir alteración de la conciencia y fenómenos motores bilaterales; ambas alteraciones varían en gravedad y duración por lo que las crisis pueden ir desde lapsos transitorios de inconsciencia (ausencias); pequeño mal, lapsos de inconsciencia con proporciones variables de contracciones clónicas bilaterales (ausencias mioclónicas), hasta convulsiones tónicas, clónicas y (gran mal); etiológicamente, la descarga excesiva de la formación reticular mesodiencefálica puede estar relacionada con factores genéticos que vuelven inestable al sistema; las crisis simétricas bilaterales sin inicio local, clínicamente manifestadas por: Ausencias, mioclono bilateral, espasmos infantiles, crisis clónicas, crisis tónicas, crisis tónico clónicas, y crisis asimétricas.

Las crisis parciales se inician localmente con: Sintomatología elemental (motora, sensorial y autónoma); sintomatología compleja: Se presenta con alteraciones de la conciencia, alucinaciones complejas, síntomas afectivos y automatismo y finalmente las crisis parciales que se toman en crisis tonicoclónicas generalizadas.

Las características de las crisis parciales son : Descarga excesiva se origina en un grupo de neuronas en cualquier parte del encéfalo excepto el sistema mesodiencefálico. Esta descarga puede ser localizada o difundida hasta afectar el sistema mesodiencefálico; en el electroencefalograma las descargas se inician localmente y pueden volverse bilaterales o difusas y las manifestaciones clínicas dependen del sitio donde se producen las descargas local y

permanece localizadas o se disemina para afectar la formación reticular mesodiencefálica.

Por su etiología la epilepsia parcial siempre es producida por alteraciones locales del encéfalo; esta alteración que causa la epilepsia se clasifica de acuerdo a la edad del paciente: Infancia y adolescencia, adultos menores de 50 años y adultos mayores de 50 años.

En la infancia y adolescencia se presenta lesión cerebral al nacimiento, anóxica, o de otro tipo; anomalías congénitas o del desarrollo, incluyendo malformación arteriovenosa y secuelas de meningitis o encefalitis.

Los adultos menores de 50 años presentan lesión craneal, esclerosis medial del lóbulo temporal con frecuencia debida a hipoxia cerebral temprana, tumores cerebrales a menudo primarios y malformaciones arteriovenosas.

Los adultos mayores de 50 años presentan enfermedades oclusivas cerebro-vasculares, tumores cerebrales primarios o metastásicos y atrofia cerebral.

Existen causas extracraneales de epilepsia que se manifiestan como crisis primeramente generalizadas. Estos factores pueden llevar a este grupo de neuronas a una descarga antes de que la formación reticular mesodiencefálica alcance su umbral de convulsión.

Estas causas extracraneales son: trastorno anóxico como por ejemplo paro cardíaco o

respiratorio; trastorno endocrino como la: hipoglucemia: hipocalcemia; la enfermedad renal como la uremia; el embarazo por eclampsia y venenos y sustancias tóxicas como el alcohol, el plomo el hidrocarburo clorado (insecticida y la supresión barbitúrica. (Sutherland,J.1982)". Por último las crisis no clasificables son aquellas que no pueden ser clasificadas debido a datos incompletos.

La epilepsia generalizada puede manifestarse por alguno de los siguientes tipos de crisis: Ausencias, crisis tónicas, mioclono bilateral, crisis tonicoclónicas, espasmos infantiles, crisis acinéticas y crisis clónicas. El diagnóstico de la epilepsia generalizada se realiza con base al patrón sintomático de la crisis; la edad del inicio casi siempre durante la primera o segunda década de la vida; frecuentemente con tendencia familiar; sin signos neurológicos anormales en la variedad primaria (hereditaria) y los cambios electroencefálicos característicos por lo general presentes.

Las ausencias denominadas también como crisis menores o pequeño mal. Estas crisis menores (pequeño mal) son de corta duración, prologándose rara vez más de unos pocos segundos. En estas pérdidas transitorias de la continuidad de la conciencia, el paciente por lo general un niño característicamente así: repentinamente interrumpe lo que esta haciendo, puede fijar la vista al frente o girar los ojos hacia arriba, durante algunos segundos no responde, ni responde ni habla ni entiende las palabras y después de esto continua lo que estaba haciendo antes de la crisis y tal vez no se da cuenta del episodio. Estas crisis pueden ser muy frecuentes de 10 a 20 veces o hasta 100 veces al día.

Aunque estos trastornos pueden ser hereditarios en la epilepsia sintomática ocurren clínicamente crisis acinéticas y mioclónicas similares, por lo que es aconsejable indicar, por ejemplo en la epilepsia mioclónica si es de naturaleza hereditaria o adquirida.

Otras son las crisis acinéticas y mioclónicas pueden originarse en el nervio craneal como por ejemplo el nervio facial, la médula espinal, o el tallo encefálico. Pero estas manifestaciones por lo común no son consideradas como epilépticas. En general se manifiesta por contracciones de las dos extremidades inferiores, o ambas y pueden asociarse con crisis de pérdida del tono postural (crisis acinéticas) o con crisis tonicoclónicas (mayores).

Estas crisis pueden presentarse en la epilepsia ideopática (a menudo asociadas con cambios electroencefalográficos muy similares a los de las ausencias del pequeño mal). También ocurren crisis semejantes con diversos tipos paroxismos electroencefálicos bilaterales, como manifestaciones de epilepsia adquirida en las siguientes circunstancias: patología difusa del encéfalo (lipoidosis, encefalitis esclerosante subaguda, esclerosis tuberosa algunas veces ocurre mioclono por un susto); epilepsia mioclónica familiar (un estado degenerativo progresivo familiar caracterizado por: Crisis mioclónicas y acinéticas; crisis tonicoclónicas mayores; síntomas extrapiramidales; síntomas cerebelosos; demencia); mioclono de acción (Una secuela de lesión hipóxica o encefalitis); espasmos infantiles (hipsarritmia, síndrome de West); síndrome de Lennox-Gastaut y trastornos bioquímicos, Ejemplo uremia e insuficiencia hepática.

Las crisis mioclónicas son movimientos espasmódicos súbitos, como sacudidas de un músculo

o grupo de músculos. Entre ellos cabe citar una sacudida mioclónica de los hombros o de los músculos del tronco, haciendo que el cuerpo se incline (crisis de Salaam). Los ataques atónicos-aquinéticos o de caída se producen cuando el tono muscular se pierde bruscamente y se da una caída violenta. Estas crisis de caída pueden durar menos de un segundo pero cabe la posibilidad de que el niño se hiera la frente, labios, dientes o barbilla. Crisis clónica significa con movimientos de sacudida, mientras que tónica quiere decir que cursa con rigidez o contracción muscular. Los espasmos infantiles son la forma más precoz de epilepsia generalizada y suelen empezar entre los 5 y los 6 meses de edad. Los espasmos son una contracción súbita de los músculos, como en las crisis mioclónicas con una inclinación de cuello y tronco - crisis de Salaam doblando brazos y piernas hacia adelante o separándolas a la vez, cada ataque dura quizá un segundo, pero pueden repetirse muchas veces en una sucesión rápida. Al principio los ataques no son frecuentes pero luego si pueden llegar a serlo. Es corriente oír un grito o chillido después de cada ataque y el bebé puede estar irritable entre ataque y ataque.

El Gran mal o crisis tónico-clónicas son crisis mayores que pueden producirse sin previo aviso o ir precedidas de un "aura. Se da una súbita pérdida de conciencia y si el paciente está de pie, puede caerse al suelo. La fase tónica rígida va seguida de una fase clónica de sacudidas rápidas. En la fase tónica cesa la respiración, los músculos torácicos se vuelven rígidos y la cara puede ponerse azul-cianosis. En la fase clónica la respiración es ruidosa y espasmódica y disminuye la cianosis, Los movimientos convulsivos se desvanecen y el cuerpo queda flojo. Tras una crisis larga puede sobrevenir un sueño profundo seguido de una jaqueca o debilidad

y confusión. Pero puede observarse también lenguaje alterado , vómitos y parálisis o ataxias temporales. Durante una crisis de gran mal , la persona debe ser colocada de lado para que la saliva pueda escapar de la boca y no se asfixie si vomita. deben apartarse los objetos y muebles para evitar que se lastime durante las sacudidas. El status es una crisis continuada de carácter muy grave o crisis repetidas sin recobrar la conciencia entre ellas. Es una emergencia médica y es preciso contactar con un médico trascurridos 10 minutos del comienzo de la crisis. Una crisis de este tipo puede producir daño cerebral y poner incluso en peligro la vida y el riesgo es aun mayor en un niño pequeño. Esas crisis pueden darse en niños con E.T cuando tienen fiebre alta.

Las crisis parciales son las que parecen empezar en una zona del cerebro y no extenderse necesariamente a todo el cerebro o afectar a los hemisferios. Según el punto en que se encuentre el foco epiléptico pueden aparecer diferentes síntomas y esas crisis se denominan crisis focales. Un tipo común de crisis parcial en los niños es la crisis versiva. Se producirá un giro de los ojos y de la cabeza y una rotación del cuerpo en dirección opuesta al punto del foco. Se da generalmente una perdida gradual de la conciencia y el niño puede caerse. No existen sacudidas clónicas y se recupera enseguida la conciencia. En otra forma de crisis parcial no se pierde la conciencia, el niño puede oír y comprender, pero no hablar. En las crisis Jacksonianas habrá movimientos clónicos en un miembro que pueden convertirse luego en sacudidas de todo el cuerpo, perdiéndose entonces la conciencia . La epilepsia del lóbulo temporal es una forma compleja de crisis parcial que padecen a menudo los enfermos de E.T. El lóbulo es la parte del cerebro que conecta las sensaciones presentes y pasadas, del mundo

exterior al cuerpo y del interior de este, permitiendo que las experiencias presentes, como el olfato o el gusto, se comparen con las experiencias pasadas y queden integradas con las emociones y estados de ánimo en la sensación de ser.

Con el paso de los años se han descrito otras variedades de epilepsia. Estas epilepsias no son variantes de los trastornos que existen en los otros tipos de epilepsias ya descritos.

Estas son importantes patrones clínicos de epilepsia que eran bien conocidos antes de que entraran en uso la clasificación de las crisis epilépticas de la Liga Internacional, solo que en tal clasificación no son denominadas como tales.

La epilepsia refleja es un término empleado para indicar las variedades de epilepsia generalizada o parcial, en las que las crisis siempre es desencadenada por estímulos más o menos definidos. Se ha hecho uso de este fenómeno en la encefalografía, empleándose respiración forzada y estímulos luminosos para provocar anomalías paroxísticas en el EEG.

La epilepsia fotógena se presenta clínicamente en diversas circunstancias que incluyen pasar de una penumbra a la luz intensa, manejar un vehículo por un camino sembrado de árboles cuando la luz del sol pasa a través de sus ramas, observar una rueda giratoria o un péndulo oscilante y ver televisión muy cerca, en particular si la pantalla tiene fluctuaciones frecuentes. La epilepsia fotógena es una manifestación de epilepsia generalizada. Aunque rara puede ocurrir otra variedad de epilepsia inducida en forma refleja después de la lectura prolongada o concentrada (epilepsia por la lectura).

Los estímulos auditivos también pueden inducir a la epilepsia refleja. Un ruido intenso puede provocar una crisis o, como en la epilepsia mucicógena el ataque puede ser desencadenado por una melodía particular, esta epilepsia puede ser de tipo parcial (del lóbulo temporal). Los factores psicológicos, los trastornos emocionales, pueden provocar un ataque epiléptico, y en algunos pacientes un pensamiento particular puede ser el anuncio de una crisis. La epilepsia postraumática puede ser conocida porque es consecuencia de una lesión craneal pero al considerar la frecuencia de la epilepsia postraumática es necesario subdividir a tales pacientes en : pacientes con heridas craneales con proyectil, y pacientes con lesiones craneales cerradas. Las heridas craneales con proyectil es la frecuencia total de epilepsia postraumática en heridas craneales por proyectil es alrededor del 33%. Las lesiones craneales cerradas pueden clasificarse en : inmediata, temprana y tardía. La epilepsia inmediata se presenta unos minutos después del traumatismo, el que a menudo es relativamente leve. Por lo general, solo existe una crisis que nunca más se repite. Este es un trastorno benigno, y su pronóstico es excelente. La epilepsia temprana puede definirse como crisis que se presentan durante la primera semana, pero no en los primeros minutos, después del traumatismo. Parece ser más cuando hay fractura de cráneo, cuando hay signos neurológicos de lesión cerebral orgánica y cuando el período de amnesia postraumática es prolongada. La epilepsia tardía se presenta después de lesiones craneales cerrada y puede ser definida como crisis que corre en un intervalo de más de una semana a partir del momento del traumatismo. Aunque el riesgo total de que se desarrolle este trastorno es de orden de 5%, la frecuencia varía ampliamente de acuerdo al tipo de lesión.

Las convulsiones febriles simples o benignas es una variedad de epilepsia generalizada que merece consideración especial debido a ciertas características que posee en particular el buen

pronóstico en cuanto a que las convulsiones por lo general desaparecen en la segunda década de la vida. Las siguientes características permiten hacer un diagnóstico de convulsiones febriles benignas: Convulsiones generalizadas repetidas, sin crisis focal, asociadas con y solo con enfermedades febriles; un antecedente familiar de convulsiones asociadas con enfermedades febriles durante la niñez; un electroencefalograma normal tomada fuera de las crisis y un examen neurológico normal; inicia por lo general durante los primeros 3 años de vida y desaparición de las crisis a los 5 o 6 años de edad. Hay dos formas de tratamiento en tales pacientes: se dan convulsiones al primer signo de una enfermedad febril y se suspende cuando desaparece la fiebre; o puede darse los anticonvulsivantes en forma continua durante 12 o 24 meses, o por más tiempo si se presentan convulsiones después de suspender el tratamiento.

Para un diagnóstico en pacientes con epilepsia, los antecedentes previos y los antecedentes familiares pueden contener información muy importante. Por ejemplo, un antecedente de nacimiento difícil o traumático o una lesión craneal de importancia en años posteriores de la vida pueden sugerir una base traumática de la epilepsia. Así mismo un antecedente de meningitis, encefalitis, o sífilis puede ser de importancia etiológica, en tanto que grupos de mayor edad, un antecedente de síntomas relacionados con enfermedad cerebrovascular o cardiovascular puede sugerir que la epilepsia tiene una base de isquemia cerebral. Por otro lado un antecedente familiar de epilepsia tiende a sugerir una variedad primaria (genética), en especial si el patrón de la crisis se ajusta a una variedad de epilepsia generalizada.

En algunas ocasiones puede hacerse un diagnóstico etiológico probable desde que el paciente

entra al consultorio o al pie de su propia cama. Esto puede lograrse, por ejemplo, en pacientes que padecen : esclerosis tuberosa; neurofibromatosis; angiomatosis encefalofacial o síndrome de Sturge - Weber; y atrofia hemifacial. En otros pacientes la patología subyacente puede ser sugerida por hallazgos en la exploración neurológica. además de los signos obvios de enfermedad intracraneal como el papiledema o signo de trastorno cerebral focal, debe darse importancia a la presencia de pupila de Argyll- Robertson, de soplo cefálico en pacientes mayores de 10 años de edad o a las muestras de enfermedad oclusiva cerebrovascular. Sin embargo debe enfatizarse, que la aparición de epilepsia por primera vez en individuos de mediana edad debe despertar sospechas de tumor cerebral. En estos pacientes después del examen físico y neurológico completo los estudios auxiliares mínimos deben incluir radiografías de cráneo, radiografías de torax, electroencefalografía y tomografía computarizada (TC) de la cabeza o gamagrafía cerebral.

El tratamiento de pacientes con epilepsia no solo comprende la terapéutica con medicamentos. El manejo eficaz depende inicialmente de un diagnóstico y comprensivo del tipo de epilepsia y su causa. No es suficiente diagnosticar "Epilepsia" y prescribir un medicamento anticonvulsivante. Si el diagnóstico correcto es "epilepsia generalizada", debe determinarse si esta es hereditaria (primaria) o debido a patología estructural o química. Por otro lado, si el diagnóstico es "epilepsia parcial (sintomática)" debe evaluarse la patología subyacente, y de ser posible tratar estos mientras se controlan las crisis con tratamiento anticonvulsivante apropiado. El tratamiento adecuado de un paciente con epilepsia debe abarcar su atención total y no solo el tratamiento de sus crisis; debe informarse a los pacientes y familiares como pueden

conducirse de la ,mejor manera en las crisis individuales, y el médico debe estar preparado para aconsejarlo sobre las diversas dificultades que pueden surgir en el transcurso de la vida de "un epiléptico". El manejo de pacientes con epilepsia comprende : valoración y diagnóstico adecuado; tratamiento de las crisis individuales cuando sea necesaria; apreciación y concejo sobre las diversas repercusiones generales y sociales; terapéutica anticonvulsivante; tratamiento de las complicaciones; incluyendo el estado epiléptico; y consideración del papel de la neurocirugía en la epilepsia. (Sutherland, J.,1982).

El tratamiento de una crisis epiléptica comprende: el paciente debe ser sometido con una suavidad para evitar que se lesione al golpearse con objetos duros, o que se quemé o que se ahogue; si el paciente está inconsciente debe mantenerse una vía aérea permeable volteándolo de lado y sosteniendo su maxilar inferior hacia adelante. No deben introducirse los dedos desprotegidos a la boca del paciente; si se presenta una segunda convulsión sin que se recupere, la conciencia, por lo general es recomendable solicitar concejo médico debido al riesgo de que se desarrolle un estado epiléptico, pero de otra manera no hay necesidad de atención médica urgente, a no ser que el paciente continúe inconsciente por más de unos minutos después de terminada la convulsión; en la crisis caracterizada por trastorno de la conducta, sin convulsiones, el paciente deberá ser manejado con precaución y refrenado suavemente, ya que estos pacientes pueden reaccionar en forma violenta a una restricción física que no sea suave; en las ausencias simples y otras crisis menores es común que no haya necesidad de intervenir en alguna forma que no sea la de vigilar al paciente hasta que este se recupere de nuevo.

En la epilepsia como en la mayoría de otros trastornos la asistencia integral al paciente es importante. La atención adecuada de un paciente con epilepsia es amplia, y además del tratamiento medicamentoso adecuado deben apreciarse los problemas psicológicos del paciente, vencer sus temores por medio de la explicación y consejo; pueden requerir valoración de su estado económico y ocupacional; circunstancias especiales, como el matrimonio o el embarazo requieren consideración individual. La epilepsia puede hacer que el paciente se sienta "diferente" o "separado" de sus semejantes. Tiene deseo de olvidar "que él es un epiléptico", y esto a su vez puede conducirlo a rechazar u omitir los medicamentos anticonvulsivantes. Un gran número de convulsiones puede llevar a la pérdida del empleo, dificultad para obtenerlo o cambio de empleo a una categoría inferior. En otros pacientes puede haber angustia respecto al matrimonio, al embarazo o al desarrollo de epilepsia en sus niños.

1.4.2. MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVANTES

Los medicamentos anticonvulsivantes se emplean en el tratamiento de la epilepsia, primordialmente en la supresión de las crisis y en la recurrencia de estas, pero también son eficaces para controlar las convulsiones debido a otras causas, por ejemplo: tumores intracraneales, traumatismos o uremia. Estos medicamentos anticonvulsivantes disponibles en la actualidad son compuestos heterocíclicos, varios de los cuales contienen estructuras bastante similares. En la mayoría de los pacientes los anticonvulsivantes son virtualmente absorbidos por completo en el sistema digestivo, aunque se sospecha que la carbamacepina en ocasiones se absorbe solo en forma parcial. Después de su absorción son distribuidos por los diversos tejidos y líquidos del cuerpo, pero parece que hay relativamente poca si es que ninguna concentración

regional selectiva en el encéfalo. Muchos de los anticonvulsivantes están presentes en el plasma, en parte unidos a proteínas plasmáticas y en parte libres en el líquido plasmático.

Los efectos biológicos de un anticonvulsivante están en relación con la concentración del medicamento en el líquido plasmático o en forma menos directa pero más conveniente, en el plasma total, es una medida de su concentración en el encéfalo y en su actividad biológica. Los medicamentos anticonvulsivantes son metabolizados en el hígado. También pueden aparecer en la orina algo de medicamento no metabolizado. La velocidad con que el hígado metaboliza los anticonvulsivantes varía considerablemente de persona a persona, pero por lo general es bastante lenta para permitir que las concentraciones en el plasma y en el encéfalo se mantengan constantes durante el intervalo entre las dosis tomadas una o dos veces al día.

Los principales factores que rigen la concentración reticular de un anticonvulsivante son la dosis a la que administra y a la velocidad a la que el hígado lo metaboliza. Este último factor puede alterarse en una enfermedad hepática, y se ha descrito deficiencia congénita del sistema enzimático metabolizador del hígado al menos para la difenilhidantoína.

Los niveles de los fármacos deben controlarse de rutina, debido a la variabilidad de las respuestas al tratamiento farmacológico entre los pacientes y a la naturaleza impredecible de la crisis. Los fármacos por lo común se administran por vía oral y son metabolizados en el hígado y excretados en la orina. Un objetivo terapéutico inicial que favorece la mayoría de especialistas consiste en emplear solo un fármaco. Con el tratamiento con múltiples fármacos,

el metabolismo puede ser alterado por la ingestión de otros fármacos y la incidencia y severidad de los efectos adversos pueden ser mayores, además de la incapacidad para evaluar la efectividad de cada uno de ellos.

Mecanismo de acción de los anticonvulsivantes:

Los diferentes grupos químicos de anticonvulsivantes tienen acciones específicas contra diferentes tipos de epilepsias en el hombre y también contra diferentes tipos de epilepsias experimental. De las dos pruebas clásicas para valorar la actividad anticonvulsionante de un medicamento en animales de experimentación (convulsiones inducidas por electrochoque y convulsiones inducidas por pentientetrazol), los medicamentos de valor en la epilepsia mayor, con la difenilhidantoina, tienden a evitar las primeras, mientras que los medicamentos útiles en las ausencias del pequeño mal; como la trimetadiona, tienden a evitar las segundas. Se conocen varios efectos bioquímicos en los anticonvulsivantes que pueden ayudar a proteger contra la epilepsia. Por ejemplo la difenilhidantoina disminuye la concentración intraneural de Na^+ , aunque la forma que se produce este efecto es incierta. Diversos anticonvulsivantes alteran la concentración encefálica de los transmisores sinápticos noradrenalina y serotonina, en tanto que el valproato incrementa la concentración encefálica del neurotransmisor inhibitor ácido gama-aminibutírico (GABA).

Efectos secundarios de los anticonvulsivantes:

Además de los efectos causados por irritación local de la vía de administración, por ejemplo, náusea, los efectos secundarios tienden a caer en tres categorías: Efectos por idiosincrasia o

hipersensibilidad (más comúnmente afectan la piel, pero a veces también a los órganos hematopoyéticos y otros tejidos, por ejemplo el riñón); efectos relacionados con la dosis (estos varían de un medicamento a otro, y pueden abarcar varios órganos, pero en dosis excesivas todos los anticonvulsivantes tienden a producir somnolencia y falta de equilibrio) y efectos sobre el feto y el neonato(en fechas recientes se ha advertido que el riesgo de malformación congénita en hijos de madres epilépticas tratadas con difenilhidantoina o fenobarbital aproximadamente es el doble que el de los niños de madres no epilépticas).

Adaptación de la dosis del anticonvulsivante:

El metabolismo de los anticonvulsivantes varia tanto de una persona a otra que solo puede darse guías generales para la dosificación de los medicamentos. Hay una tendencia natural a recomendar las dosis más bajas dentro de la dosificación eficaz promedio pero es esencial comprender que la dosis eficaz y la dosis tóxica del mismo medicamento varían ampliamente de persona a persona si cierta dosis no controla la epilepsia de un paciente, deberá incrementarse hasta que se detenga la epilepsia o hasta que los efectos secundarios impidan un mayor incremento al adaptar la dosis de difenilhidantoina para alcanzar concentraciones terapéuticas, debe tenerse en cuenta que incrementos similares de la dosis alcanzan cada vez con mayor rapidez los valores plasmáticos de difenilhidantoina. Si no se considera esto, puede presentarse una dosificación inesperada cuando las crisis ocurren con frecuencia, como en las ausencias del pequeño mal es mas fácil adaptar la dosis del medicamento basándoos solo en la respuesta clínica.

Elección de un medicamento anticonvulsivante:

La identificación correcta del tipo de epilepsia es un requisito indispensable para el tratamiento anticonvulsivante exitoso. Cuadro 2. Primero que todo tenemos en cuenta la clasificación general de estos medicamentos: Fenitoina(difenilhidantoina) y derivados relacionados de la hidantoina; barbitúricos de acción prolongada (fenobarbital); iminostilbenos (carbamazepina); oxazolindioinas; succinimidasa(equivalentes a la trimetadiona); ácido Valpróico y otros fármacos.

Tabla 1. ANTICONVULSIVANTES INDICADOS EN TIPOS PARTICULARES DE EPILEPSIA

TIPO DE EPILEPSIA	MEDICAMENTOS DE PRIMERA ELECCION	MEDICAMENTOS DE SEGUNDA ELECCION
Epilepsia generalizada 1. Ausencias.	etosuximida, clonacepam , valproato.	trimetadiona, fensuximida, metsuximida.
2. Ausencias mioclónicas. a. Espasmos infantiles. b. Síndrome de Lennox-Gastaut. c. En adolescencia.	corticotropina, tetracosatrim, corticoesteroides. valproato, clonacepam. valproato, clonacepam, barbitúricos.	valproato. nitracepam, etosuximida, barbitúricos. carbamazepina.
3. Crisis tonicoclónicas. Epilepsia parcial (sin o con crisis tonicoclónicas secundarias).	barbitúricos, valproato. difenilhidantoina, carbamazepina, barbitúricos.	carbamazepina, difenilhidantoina, clonacepam. clonacepam, sultiamo, valproato, mefenitoina.

Fuente: Epilepsias, diagnóstico y tratamiento (Dr. Jhon M. Sutherland, pag 133)

La combinación de anticonvulsivantes puede ocurrir entre ambos una interacción, que es posible detectar con determinaciones seriadas de las concentraciones plasmáticas para hacer la adaptación apropiada de la dosificación. En ocasiones dos medicamentos, administrados cada uno a la dosis máxima tolerada tal vez no controlen una epilepsia, por lo que es necesario añadir un tercer medicamento.

Teniendo en cuenta la duración del medicamento se puede decir que en la mayor parte de las epilepsias si el paciente se mantiene por completo libre de las crisis durante tres a cinco años, y si la actividad paroxística desaparece del EEG, hay una razonable perspectiva de poder suspender el tratamiento sin que recurra la epilepsia. Si la epilepsia no puede controlarse por completo, casi siempre, es necesario continuar por tiempo indefinido el tratamiento con el anticonvulsivante óptimo.

Farmacología clínica de la fenitoína: Grupo de las hidantoinas (Fenitoína):

La fenitoína es una droga primaria para todos los tipos de epilepsia, excepto las crisis de ausencia. Fue sintetizada en 1908 por Biltz, pero su actividad anticonvulsivante se descubrió en 1938; fue un producto de una búsqueda entre derivados estructurales no sedantes de fenobarbital de agentes capaces de suprimir las convulsiones por electroshock en los animales de laboratorio. Fue introducida para el tratamiento sintomático de la epilepsia el mismo año. Como este agente no es sedante en dosis comunes, dejó establecido que los antiepilépticos, no necesitan deteriorar la conciencia y estimuló la búsqueda de drogas de acción anticonvulsivante selectiva. (Merrit y Putnam, 1938). La experiencia acumulada desde entonces ha confirmado que este medicamento es el anticonvulsivante individual de mayor utilidad disponible en la actualidad para el tratamiento de la epilepsia parcial de cualquier tipo. También es útil en la epilepsia generalizada, exceptuando las crisis mioclónicas y las ausencias del pequeño mal.

Se considera como el medicamento de primera elección en el control de la epilepsia tonicoclónica (mayor), ya sea del tipo primariamente generalizado o la que ocurre debido a

generalización secundaria de las crisis parciales. Aunque la epilepsia parcial a veces puede controlarse los síntomas de la descarga cortical focal, en otros casos puede continuar a pesar de la difenilhidantoína prevenga las crisis mayores debidas a generalización secundaria de la descarga parcial. En tales pacientes puede ser eficaz la combinación de difenilhidantoína y succinato o carbamacepina o fenobarbital.

Química:

La fenitoina es un depresor específico y no general, puede controlar las convulsiones sin causar sedación general. Fue sugerida para ser ensayada clínicamente por su propiedad para modificar las convulsiones del electrochoque en el laboratorio.

Mecanismo de acción:

La fenitoina actúa sobre los niveles del sistema nervioso central y no todas las acciones están necesariamente relacionadas con el efecto anticonvulsivo, los medicamentos anticonvulsivantes podrían ,entonces actuar suprimiendo el foco causante de la crisis o impidiendo la propagación del impulso a través del tejido normal.

Farmacocinética:

La fenitoina se absorbe bien en el conducto digestivo. La concentración máxima en la sangre no se alcanza sino hasta 8 horas después de la administración oral de la Fenitoina. El medicamento es metabolizado por hidroxilación del anillo fenílico reacción gobernada por las encimas de los microsomas hepáticos y luego, es conjugado y excretado como

gluconórido. El metabolismo es lento; la vida media de la fenitoina en el plasma, después de discontinuar la medicación crónica es en promedio de 22 horas. Cuando el medicamento se da crónicamente, se alcanza un nivel estable solo después de administrar una dosis fija durante una semana, tiempo en el cual la excreción iguala a la absorción. La absorción en los sitios de aplicación intramuscular es igualmente lenta. El medicamento se debe aplicar intravenosamente cuando se necesita un efecto rápido. La absorción de la fenitoina es lenta; a veces variable, y ocasionalmente incompleta. Una vez absorbida la fenitoina se distribuye rápidamente en todos los tejidos y las concentraciones en el plasma y en el encéfalo se igualan a los pocos minutos de la inyección intravenosa. (Levi, en Simposio 1980). La fenitoina se liga en gran parte (alrededor del 90%) a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina (Goldberg, en Simposio 1980). Una fracción mayor permanece libre en el neonato, en los pacientes con hipoalbuminemia y en los urémicos. La unión fraccionada en los tejidos, incluso en el encéfalo, es aproximadamente la misma que en el plasma. Menos de 5% de la fenitoina se excreta intacta por la orina, el resto se metaboliza principalmente por acción de las enzimas microsomales hepáticas. El principal metabolito, el derivado parahidroxifenilico, es inactivo representa del 60 al 70% de única dosis de la droga y una fracción algo menor durante la medicación crónica. Se excreta inicialmente con la bilis y luego por la orina en gran parte como gluconórido; la vida media plasmática es de 6 a 24 horas, en concentraciones mayores es aparente una eliminación dependiente de la dosis; la vida media plasmática aumenta con la concentración (dosis). Se detectó una limitación genéticamente determinada de la capacidad para metabolizar fenitoina. Las propiedades farmacocinéticas de la fenitoina fueron reseñadas por (Richens, 1979 y por Chang y Glazko, Simposio, 1982).

Toxicidad:

Los efectos tóxicos de la fenitoina dependen de la vía y de la duración de la exposición, además de la dosis. Cuando se administra por vía intravenosa a velocidad excesiva en el tratamiento de emergencia de arritmias cardíacas o estado epiléptico, los signos tóxicos más notables son arritmias cardíacas acompañadas o no de hipotensión, o depresión del S.N.C. Aunque la toxicidad cardíaca ocurre con mayor frecuencia en pacientes ancianos y en los que tienen cardiopatía comprobada, también puede presentarse en pacientes jóvenes y sanos. (Earnest y col., 1983). Estas complicaciones se reducen a un mínimo administrando con lentitud soluciones diluidas de la droga. La sobredosis por vía oral produce con frecuencia signos imputables al cerebelo y al sistema vestibular. Los efectos tóxicos de la medicación crónica son también principalmente efectos cerebelos vestibulares relacionados con la dosis, pero incluyen otros efectos sobre el S.N.C, cambios en la conducta, mayor frecuencia de las crisis, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalasia y anemia megaloblástica, también hay visión borrosa midriasis, oftalmoplegia y reflejos tendinosos hiperactivos. Los efectos sobre la conducta incluyen hiperactividad, confusión locuacidad incoherente, embotamiento somnolencia y alucinaciones. Aunque hasta el 30 % de los pacientes que reciben fenitoina puede ocurrir neuropatía periférica, este fenómeno raras veces reviste importancia clínica. En la hiperplasia gingival existe más o menos el 20% de todos los pacientes durante el tratamiento crónico y es probablemente la manifestación más común de la toxicidad de la fenitoina en los niños y en los adolescentes jóvenes. El crecimiento excesivo del tejido parece implicar una alteración del metabolismo del colágeno (Hassell y Gilbert, 1983).

Usos clínicos:

Como anticonvulsivante (la fenitoina se usa en el tratamiento de la epilepsia mayor, convulsiones sintomáticas y epilepsia psicomotora. Puede intensificar los ataques de pequeño mal en la epilepsia mixta); neuralgia del trigémino (dolor facial atípico) y arritmias cardíacas.

Reacciones adversas (Efectos colaterales):

Los efectos secundarios de la fenitoina difieren según la dosis y el tiempo que dure la administración. Entre los efectos tolerables se comprenden los que ocurren en el S.N.C, conducto digestivo, la piel y las encías; cuando ocurren efectos indeseables mas graves en la piel, el hígado, y la médula ósea, conviene suspender la administración del medicamento. En los primeros días del tratamiento pueden presentarse trastornos gástricos, ocasionalmente causados por la alcalinidad de la sal de Sodio. Esto puede prevenirse tomando el medicamento con las comidas o con leche. En el S.N.C, los efectos colaterales más comunes son de origen vestibulocerebelosos (ataxia, nistagmo y lenguaje farfullado) . En algunos pacientes estos efectos pueden ir acompañados de temblores y nerviosidad y en otros por somnolencia y fatiga. Esto ocurre por concentraciones aproximadas de 20 mg/ml y marcha atáxica a concentraciones entre 30 -40 mg/ml. La hiperplasia gingival, es un efecto colateral frecuente puede ser estéticamente desfavorable, pero no causa otra dificultad más que sangrado ligero. Es más común y más intensa en los pacientes jóvenes. En ocasiones ocurre dermatitis por hipersensibilidad, que puede acompañarse de fiebre, eosinofilia, linfadenopatía y rara vez hepatitis. Puede ocurrir hirsutismo, en especial en las extremidades, y puede ser una vergüenza social para pacientes del sexo femenino. Los trastornos sanguíneos ocasionales que se han

informado incluyen leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia y anemia aplásica.

La deficiencia del ácido fólico y vitamina B12 es otro efecto colateral en la que puede ocurrir anemia megaloblástica en pacientes que reciben difenilhidantoína, primidona, y, muy raramente fenobarbital. Raras veces pueden ocurrir síntomas neuropsiquiátricos (Como por ejemplo, depresión, demencia, psicosis esquizoide neuropatía periférica), en personas que toman difenilhidantoína durante varios años. También se presenta disminución del yodo protéico este hallazgo puede sugerir un diagnóstico equivocado del mixedema. Sin embargo no causa hipotiroidismo. La deficiencia de vitamina D (hipocalcemia), se piensa que el anticonvulsivante acelera esta vitamina hasta formar productos inactivos y así asociar una deficiencia relativa de vitamina D biológicamente activa. Como ultimo efecto colateral se puede presentar la teratogénesis. En la actualidad, la difenilhidantoína parece ser el medicamento de primera elección en todas las variedades de epilepsia parcial y tal vez, también en las crisis mayores, de la epilepsia primeramente generalizada. Se puede administrar por vía intravenosa para controlar el estado epiléptico.

Presentación comercial:

Cápsulas o tabletas de 30, 50 y 100 mg.

Suspensión de 30 mg en 5ml y 100 mg en 5 ml.

Ampolletas de 250mg para uso parenteral

Dosis promedio:

La dosis oral inicial es de 15mg/kg, en el segundo día se administran 7.5 mg/kg y en el tercero de 4 a 6 mg/kg; la dosis de mantenimiento es de 400mg/día en una o dos tomas. La vía endovenosa solamente se emplea en pacientes gravemente enfermos y la infusión no debe ser

mayor de 25 a 50 mg/min; la dosis usual es de 100 mg cada 5 minutos hasta que la arritmia este controlada o aparezcan efectos adversos. La administración endovenosa rápida puede causar depresión del miocardio, bradicardia , hipotensión, bloqueo A-B paradógico, y, rara vez, paro cardíaco. En el tratamiento del estado epiléptico se administra por vía endovenosa a razón de 1ml/min, hasta un máximo de 250 mg.

Dosis de acuerdo a la edad:

EDAD	DOSIFICACION
Menores de 1 año	20 mg 2 o 3 veces al día
Menores de 6 años	30 mg a 100 mg 2 veces al día
Mayores de 6 años	60 a 200 mg 2 veces al día

Se ha visto que las dosis iniciales de la difenilhidantoina de orden de 4 a 5 mg/Kg de peso corporal día tiene poco riesgo de producir efectos secundarios por sobredosis. Basándose en el peso corporal, los niños menores de 12 años necesitan casi dos veces más difenilhidantoina que los adultos.

1.4.3 AGRANDAMIENTO GINGIVAL RELACIONADO CON MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVANTES

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. Según el estudio sobre los medicamentos que inducen a la hiperplasia gingival en el cual Stephen J y Phillip J, 1998. reportan que la hiperplasia gingival o agrandamiento es un fenómeno que ocurre en respuesta a muchos agentes terapéuticos. 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 medicamente es más severo.

Los anticonvulsivantes: De aproximadamente dos millones de pacientes que toman fenitoina la mitad puede llegar a desarrollar algún grado de agrandamiento gingival. El agrandamiento gingival inducido por fenitoina generalmente comienza en la papila gingival interdental anterior, generalmente dentro del mes posterior a la iniciación del tratamiento con la droga. La extensión del agrandamiento puede estar relacionado con la dosis, duración y niveles plasmáticos de la droga.

Ciclosporina: La asociación entre la ciclosporina y el agrandamiento gingival llegó a ser aparentemente pequeño. Los reportes indican una incidencia variable con un rango entre el

13 y el 85% . Esta variabilidad es probable que se deba al hecho de que muchos pacientes toman ciclosporina simultáneamente con otros medicamentos. La acumulación de placa bacteriana y la gingivitis crónica pueden además incrementar el agrandamiento. Este agrandamiento comienza en los 3 primeros meses después de la iniciación de la terapia con ciclosporina.

Bloqueadores del canal de calcio: El más frecuente es la Nifedipina con una incidencia reportada de aproximadamente 38% otros agentes son el Diltiazem, con una incidencia del 20%, Verapamil, con una incidencia del 4 al 19% y Amlodipina con una incidencia del 3%. Usualmente el agrandamiento comienza a aparecer en los 3 primeros meses después de la iniciación de la droga. La acumulación de placa esta relacionada con el agrandamiento según algunos investigadores.(Stephen J. y col 1998)

Agrandamiento gingival relacionado con el uso de la fenitoina

Clínica e histológicamente el agrandamiento gingival inducido por diferentes medicamentos, es virtualmente indistinguible (Wysoky y col.1983). Sin embargo, la prevalencia de este efecto indeseable muestra diferencias entre los agentes, con aproximadamente 50% de los pacientes medicados con fenitoina, experimentando cambios gingivales significativos (Angelopoulous y Goaz, 1972). El agrandamiento gingival inducido por medicamentos parece ser más prevalente en niños y adolescentes y tiene una predilección por los tejidos gingivales anteriores. Los cambios gingivales pueden ocurrir dentro de los 3 meses del medicamento. El patrón de desarrollo de agrandamiento muestra variación intrapaciente, pero puede alcanzar un "estado de equilibrio" dentro del primer año de iniciada la medicación . Cambios en la terapia con el

medicamento, o la enfermedad sistémica pueden alterar este estado e inducir nuevos cambios gingivales.

La relación entre el agrandamiento gingival y las varias variables farmacocinéticas del medicamento continúan en discusiones contenciosas. Algún medicamento de concentración base dentro de los tejidos es requerida para "iniciar" o "potenciar" los cambios gingivales. Muchos otros factores pueden influenciar esta reacción local, esto puede explicar para que las variables farmacocinéticas dejan de ser identificadas como determinantes importantes para la expresión de este efecto indeseado.

Muchos estudios muestran una asociación entre el estado de higiene oral y tanto la prevalencia de la severidad del agrandamiento gingival inducido por medicamentos (Addy y col. 1982). Esto sugiere que la inflamación gingival inducida por placa puede ser importante en el desarrollo y expresión de los cambios gingivales. Puesto que más de esta evidencia ha sido compilada de estudios de corte transversal, surge la pregunta de que si la placa es un factor contribuyente o una consecuencia de los cambios gingivales. Los cambios en el contorno gingival vistos en el agrandamiento gingival inducidos por medicamentos puede por lo menos ser exacerbada por la inflamación inducida por placa, induciendo así una gingiva edematosa o hiperémica (Glikman y Lewitus. 1941). Cuando este es el caso, la remoción de la placa se hace más difícil debido a los contornos deformados de los tejidos gingivales, perpetuando el ciclo.

A pesar de las altas cifras de placa que se pueden ver en pacientes con agrandamiento gingival, hay una pequeña evidencia que sugiere que los cambios gingivales realzan la progresión de la enfermedad gingival y la mortalidad dental. Los pacientes medicados con fenitoina tienen menos pérdida de hueso que pacientes del mismo sexo y edad que toman valproato sódico o pacientes

sanos (Seymour y col. 1985). A pesar de estudios extensivos de después de mitad de siglo, la patogénesis del agrandamiento gingival es incierta y el tratamiento está todavía limitado al mantenimiento de un nivel mejorado de higiene oral y de remoción quirúrgica del tejido agrandado. Muchos factores pueden influir la relación entre los varios medicamentos implicados y los componentes de los tejidos gingivales. En este estudio clínico se investigará 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 medicamentos en la homeostasis del tejido conectivo gingival, histopatología, factores ultraestructurales y cambios inflamatorios, acción inducida por medicamentos sobre los factores de crecimiento. Teniendo en cuenta la edad los estudios clínicos sugieren que los niños y los adolescentes parecen ser más susceptibles que los adultos al agrandamiento gingival inducido por medicamentos (Esterberg y White 1945). Los fibroblastos obtenidos del agrandamiento gingival inducido por ciclosporina como por fenitoina, de los casos suspendidos muestran una edad dependencia disminuida en la síntesis de proteína y producción de colágeno (Sobhani y col. 1989). Se especula de estos resultados que un incremento relacionado con el medicamento del metabolismo andrógeno de los fibroblastos gingivales podría ser un factor significativo en la patogénesis del agrandamiento gingival inducido por medicamentos. Tales cambios en el metabolismo andrógeno se puede considerar para la propensión incrementada de este efecto indeseable en los niños y adolescentes. No todos los pacientes que toman fenitoina, ciclosporina o bloqueadores de canal de calcio desarrollan agrandamiento gingival. Tal susceptibilidad interindividual hacia estos cambios gingivales pueden estar relacionado a una predisposición genética. Se mostró subsecuentemente

que la fenitoína (y su principal metabolito pHppH) reaccionará como una subpoblación fenotípicamente distinta de fibroblastos gingivales y causaría un incremento de la síntesis proteica y protección de proliferación celular (Hassell y Gilbert 1983). Estudios de cultivos celulares de gemelos monocigotos y dicigotos han confirmado la heterogeneidad funcional de los fibroblastos gingivales (Cockey y col. 1989). Cultivos pares de gemelos dicigotos mostraron una mayor significancia ($p < 0.01$) entre las proporciones de división par cuando compararon con fibroblastos gingivales pares de gemelos monocigóticos. Cuando cultivos pares similares fueron expuestos a la fenitoína, gemelos monocigóticos fueron más similares para la síntesis proteica que los gemelos dicigotos (Cockey y col 1987).

La relación entre la incidencia y severidad del agrandamiento gingival y varias variables farmacocinéticas del agrandamiento permanece como un tema contencioso.

Una relación directa entre el grado de fenitoína salivar y el agrandamiento gingival ha sido demostrado en pacientes epilépticos institucionalizados (Babcock y Nelson 1964). el papel de la placa dental como reservorio para la fenitoína en el agrandamiento gingival por medicamentos también ha sido propuesto (Steinberg 1980).

El rasgo esencial de todo agrandamiento gingival inducido por medicamento es un incremento en la matriz de tejido conectivo, de este modo, los cambios inducidos por el medicamento en la homeostasis del tejido es un tópico que ha sido extensivamente investigado. El análisis histométrico del agrandamiento gingival inducido por fenitoína ha mostrado que la lesión esta caracterizada por un incremento "crecimiento normal" (por ejemplo la proporción de células en la matriz permanece igual) , o puesto a una hipertrofia o hiperplasia celular (Hassell y col.1978). Esto ha sido confirmado por nuevos estudios los cuales mostraron que la exposición

de los fibroblastos gingivales a la fenitoína incrementa el nivel de RNA, colágeno transformado (Benveniste y Bitar 1980). Una sobreproducción de colágeno por parte de los fibroblastos en el agrandamiento gingival inducido por fenitoína involucra un continuo incremento en el nivel mRNA colágeno y no un descenso en la degradación de colágeno (Narayanan y col. 1988). Tales fibroblastos pueden ser seleccionados durante el desarrollo del agrandamiento. Los cultivos celulares estudiados han mostrado que la matriz extracelular producida por los fibroblastos derivados del agrandamiento gingival inducido por fenitoína facilitan el exparcimiento de los fibroblastos. Esto es un un prerequisite para el crecimiento (Modeer y col. 1988). Análisis inmunohistoquímicos mostraron un incremento en la acumulación de colágeno tipo IV y un mejoramiento en la expresión de los genes colágeno tipo IV. Tal incremento puede ser importante en la expresión tanto del agrandamiento gingival inducido por fenitoína como el inducido por nifedipina. (Shikata y col 1993). Los hallazgos de estos dos estudios significan que la fenitoína y nifedipina alterarían diferencialmente la expresión de los genes colágeno tipo I y IV puesto que el colágeno tipo IV aparece resistente a la colagenasa bacteriana y a varias metaloproteinasas de la matriz, permanecería en el tejido en la presencia de inflamación gingival inducida por placa (Romanos y col. 1993).

Los varios estudios de cultivo celular sugieren ue una acción inducida por el medicamento, sobre la expresión del gen para la síntesis de colágeno puede ser un factor importante en la patogénesis del agrandamiento gingival. Investigaciones dentro de la matriz no colagenasa (glicosaminoglicanos y proteoglicanos) de los varios agrandamientos gingivales inducidos medicamento pueden proporcionar una idea del posible mecanismo para el fenómeno. Se ha estimado que la matriz no colagenasa compromete el 20% del peso seco del tejido gingival de

pacientes con fenitoina y solo el 7% en tejido normal (Ballard y Butler, 1974). Es incierto si la cantidad incrementada de glicosaminoglucanos en el agrandamiento gingival inducido por fenitoina es propia en la síntesis incrementada, a la de la degradación reducida. Sin embargo, ha sido reportado que cultivos de fibroblastos gingivales de pacientes con este agrandamiento sintetizan cantidades incrementadas de glicosaminoglucanos sulfatados (Kantor y Hassell 1983). Antiguos estudios in vitro mostraron que el agrandamiento gingival inducido por fenitoina puede estar más relacionado a una falla de la caída de colágeno incrementada (Goultschin y Shoskan 1980). Este hallazgo fue soportado de nuevo por la evidencia de que los fibroblastos de pacientes con agrandamiento gingival inducida por fenitoina produce una colagenasa inactiva favoreciendo así el almacenamiento de colágeno.

En resumen hay muchos aspectos de la homeostasis del tejido conectivo las cuales pueden servir, "blanco" para los medicamentos inductores de agrandamiento. Las apariencias histopatológicas de los agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos son similares sin reparar en la iniciación del medicamento. 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 medicamentos (Daley y col. 1986). Además más estudios que mejoran las medidas de higiene oral inhibe el desarrollo y la recurrencia del agrandamiento gingival (O'Neill & 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

investigaciones de linfocitos en agrandamiento gingival inducido por fenitoina que en los controles sanos o en la gingiva inflamada. Anticuerpos monoclonales mostraron la distribución de estas células así: 69 a 95% linfocitos T, 50 a 64% células T auxiliares, 29 a 46 % células T supresoras / citotóxicas. Las células plasmáticas estuvieron esparcidas en el tejido gingival agrandado inducido por fenitoina cuando se comparó con el control. Estos hallazgos condujeron a los autores a especular que la infiltración selectiva de linfocitos T soportaría un mecanismo inmunológico mediado por las células T, el cual puede jugar un papel en la patogénesis del agrandamiento gingival. El número de células de Langerhans también incremento en el epitelio gingival también incremento en el epitelio gingival en pacientes con agrandamiento gingival inducido por fenitoina (Kinane y col. 1990). En una nueva prueba para recrear la inflamación inducida por placa, de la gingiva en un modelo de cultivo tisular, el efecto directo del lipopolisacarido bacterial sobre los modelos de cultivo tisular ha sido investigado. El lipopolisacarido es un componente importante de la pared celular bacterial el cual es conocido por ser citotóxicas para las líneas celulares fibroblásticas (Horiba y col. 1989) . De los varios cultivos celulares y estudios inmunohistoquímicos aparece que los cambios inflamatorios inducidos por placa tienen una parte significativa en la patogénesis del agrandamiento gingival inducido por medicamento. La evidencia sugiere que un factor no simple (Tanto celular o molecular) puede ser observado como fundamental en la expresión del agrandamiento gingival. Aparentemente la placa puede inducir muchos cambios inflamatorios en los tejido gingivales mostrando que los mediadores y las varias células involucradas pudieron modular la alteración fibroblasto/medicamento. En 5 años recientes, las técnicas celulares y moleculares han dilucidado una variedad de factores de crecimiento las cuales controlan la homeostasis de

tejido conectivo. Tales factores de crecimiento son blancos obvios para los medicamentos y su activación puede ser importante en la patogénesis del agrandamiento gingival inducido por medicamento. En un estudio inicial (Modeer y col.1990), el efecto de la fenitoina sobre el metabolismo de los receptores EGF fue investigado en cultivo de fibroblastos gingivales. Las células fueron obtenidas de dos pacientes (Uno designado como respuesta y otro como no respuesta), antes y 9 meses después del comienzo de la terapia con fenitoina. Los fibroblastos fueron estudiados en cultivos para el efecto del EGF sobre la incorporación de ^3H - timidina dentro de la DNA. Los fibroblastos de los dos pacientes no mostraron diferencia en la afinidad del receptor hacia el EGF. Sin embargo los pacientes respuesta mostraron un incremento en la internalización de EGF receptor ligador y un nivel constante de EGF receptor mRNA después de la terapia con fenitoina, por lo tanto los pacientes no respuesta fué observado un descenso en ambos factores. Estos hallazgos sugieren que la fenitoina causa una baja regulación del metabolismo de los receptores EGF en pacientes respuesta, mientras en pacientes no respuesta hay una sobrerregulación. En un nuevo estudio del mismo grupo (Modeer & Andersson 1990), fibroblastos gingivales normales derivado de niños, fueron encubados con solo EGF, o combinación con fenitoina. Los cultivos celulares fueron subsecuentemente evaluados para síntesis de DNA ligado de EGF para su receptor de superficie celular e internalización de complejos EGF- receptor ligador. El EGF y la fenitoina causaron un incremento en la síntesis de DNA. Adicionalmente, la fenitoina causó un incremento en el número de receptores de superficie celular del EGF, lo cual en cambio puede causar una alteración en la homeostasis del tejido conectivo gingival. Este efecto puede estar mediado por la acción del medicamento sobre la acumulación intracelular de Ca^{2+} (Brunius & Modeer

1989). Los hallazgos de estos dos estudios están en contraste uno mostrando una baja regulación, inducida por la droga, en el metabolismo del receptor de EGF, mientras el otro muestra lo contrario. Las diferencias pueden estar relacionadas de los pacientes propia para el origen de los fibroblastos gingivales, la edad de los pacientes o quizá el pequeño número de pacientes seleccionados. Parecerá que la interacción entre la fenitoina y el EGF, como un mecanismo potencial en la patogénesis del agrandamiento gingival permanece equivoco. El problema esta nublado por el hallazgo de que alguna alteración en el metabolismo de los receptores de EGF sobre los fibroblastos gingivales puede no ser trasladada dentro de un incremento en la síntesis de colágeno (Wran y col. 1986). La patogénesis del agrandamiento gingival inducido por fenitoina ha sido investigado en relación a la expresión genética para el PDGF en macrófagos y monocitos (Dill y col. 1993). Los cultivos de macrófagos peritoneales de ratas y monocitos sanguíneos humanos con fenitoina (en concentraciones que varían entre 5-20 $\mu\text{g/ml}$ de medio) causó de 2 a 8 veces el doble de incremento en PDGF - B células positivas mRNA. En un nuevo experimento, macrófagos de ratas fueron cultivados con 5 μg de fenitoina y probados para secreción de PDGF. Los valores de PDGF fueron significativamente mayores para las células expuestas a la fenitoina cuando se comparó con las células control. Estos hallazgos sugieren que el incremento inducido por fenitoina en la secreción de PDGF de los macrófagos pudo ser un factor importante en la expresión del agrandamiento gingival. Los macrófagos juegan un papel fundamental en el manejo de los cambios inflamatorios inducidos por placa en los tejidos gingivales. Hay una evidencia considerable de que tales cambios inflamatorios exacerban el agrandamiento gingival inducido por fenitoina (Hassell y col. 1993). Así esta hipótesis provee un posible vínculo entre el medicamento (fenitoina) y la

inflamación en la expresión del agrandamiento gingival.

Una estimación de las varias investigaciones dentro de la patogénesis del agrandamiento gingival inducido por medicamento soporta la hipótesis de que esta es multifactorial. Los factores genéticos influenciarían el metabolismo del medicamento farmacocinético. Los muchos cambios inflamatorios que ocurren dentro de los tejidos gingivales parecen manejar la interacción entre el medicamento, y los fibroblastos y la subsecuente actividad de esta célula. Alternamente, los varios medicamentos inductores pueden influenciar directamente la respuesta inflamatoria, por ambos afectando la naturaleza de la infiltración celular o de la liberación de las varias citoquinas, prostaglandinas o factores de crecimiento. Todos los tres factores pueden impactar sobre el control de la matriz de colagenasa por afección de la síntesis y emisión de metaloproteinasas de la matriz e inhibidores tisulares de metaloproteinas. Es probable que la efectividad de estas moléculas efectoras probaran ser significativas en la patogénesis del agrandamiento gingival inducido por medicamentos y estos mecanismos garantizan una nueva investigación.

La fenitoina fué el primer medicamento implicado como causante de agrandamiento gingival, es desfigurante y puede interferir con la masticación y el habla. Un completo entendimiento de la patogénesis de este efecto indeseado es ideal si nosotros estamos ideando regímenes apropiados para su prevención y tratamiento.

Según el artículo sobre los factores de riesgo en la hiperplasia gingival por fenitoina de V. Addy y colaboradores en 1982, reportaron que la etiología de la condición no ha sido bien definida. Kimball implicó la deficiencia de ácido ascórbico como un factor causante, luego a

través de un estudio se dice que el ácido ascórbico no está involucrado. (Reader, Z.A. 1950). (Staple P,H y col. 1976). Una acción directa de la fenitoina sobre los fibroblastos y una respuesta local hacia los productos metabólicos de la fenitoina en saliva, resultando una respuesta exagerada hacia el tejido lesionado. (Reader Z.A 1950). También hay controversia de si la Fenitoina está relacionada con la dosis o los niveles séricos de la fenitoina encontrando una relación entre el nivel de fenitoina en suero y/o en saliva. (Backbock J.R y col. 1964), (Litte, T M y col. 1975). La deficiencia de ácido fólico como un efecto conocido junto con el de la fenitoina ha sido sugerido como un factor causante en el agrandamiento gingival. (Vogel, R 1980). 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. (Ciancio S.G. 1970, Hall .W.B. 1969, Philstrom, B. L y col 1980). NuKi y Cooper en 1972, han concluido que la inflamación gingival asociada con irritantes locales es un prerequisite necesario para el desarrollo de la lesión. El propósito de esta investigación fue examinar la incidencia y el grado del agrandamiento gingival en pacientes con retardo mental que reciben fenitoina y relacionarlos a la dosis, higiene oral y niveles séricos de ácido fólico. Se escogieron 95 pacientes epilépticos, de los cuales varios fueron excluidos de hiperplasia gingival, se utilizó como método de recolección de datos una historia clínica completa. Los resultados obtenidos en el control de los pacientes de control quienes fueron clasificados positivamente por tener agrandamiento gingival grado 1. Los pacientes jóvenes exhibieron una lesión más severa. Finalmente los resultados en cuanto a higiene oral indicaron que una pobre higiene oral predispone a los pacientes tratados con fenitoina a un agrandamiento gingival más severo. Los resultados indicaron que los pacientes capaces de

cepillar sus propios dientes tienen menor probabilidad a ser afectados severamente por el agrandamiento gingival. en conclusión la severidad del agrandamiento gingival esta relacionada con los niveles séricos de la fenitoina de los pacientes y con una menor extensión de la dosis de la droga.

Esta alteración se presenta aproximadamente en los individuos que ingieren fenitoina en régimen como medicamento antiepiléptico único. Sin embargo su prevalencia es mucho mas alta cuando la fenitoina se toma combinada con otros agentes antiepilépticos. Cuadro 1, y con más frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes hasta los 30 años más que personas adultas y viejas. Su presencia y gravedad no se relacionan necesariamente con la dosis, la concentración de fenitoina en suero o saliva o la duración de la terapia farmacológica, aunque algunos informes indican una relación definitiva entre la dosis del fármaco y el grado de la hiperplasia gingival.

TABLA 2: PREVALENCIA DEL AGRANDAMIENTO GINGIVAL RELACIONADO CON DIVERSOS FARMACOS ANTIEPILEPTICOS EN UNA POBLACION DE PACIENTES EXTERNOS NO RETARDADOS.

REGIMEN DEL FARMACO ANTIEPILEPTICO	PREVALENCIA DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL %
Solo fenitoina	52%
Fenitoina+valproato de sodio	56%
Fenitoina+carbamazepina	71%
Fenitoina+carbamazepina+fenobarbital	83%
Solo carbamazepina	0%

Fuente: Maguire et al: Phenithoin-induced gingival overgrowth incidence is dependent upon co-medication, Jdent Res 65:249. 1986.

Datos de Eeg-Olofsson et al: The influence of antiepileptic medication on oral cavity structures, eleventh International Epilepsy symposium Florence, Italy, 1979.

En el estudio sobre el control del agrandamiento gingival inducido por fenitoina en niños con retardo mental severo, por Steven C Y Arnold S en 1981 , reportaron que la fenitoina es una de las drogas más extensamente utilizadas en el control de los desórdenes convulsivos y su consecuencia es el agrandamiento gingival inducido por fenitoina (PIGO). Los niños con retardo mental severo utilizan frecuentemente fenitoina como base diaria y parecen tener un agrandamiento gingival altamente frecuente y severo. Este estudio investigó: 1) La frecuencia y severidad del agrandamiento, 2) El efecto del contacto de la fenitoina con los tejidos orales en el agrandamiento gingival . Fueron usados 19 pacientes en total entre los 4 y los 15 años todos utilizando fenitoina. Tres murieron durante el curso del estudio. Muchos estuvieron utilizando una variedad de drogas junto con la fenitoina y las dosis variaron. Durante las observaciones a estos pacientes se utilizaron el índice de placa de Silness y loe, el índice gingival de Loe y Silness y el índice de PIGO. Se dieron tres condiciones experimentales : A. Administración de fenitoina en forma líquida con jeringa i depositada en la zona faringea directamente , tabletas mezcladas con salsa de manzana, en cápsula esto para prevenir el contacto de la fenitoina con algún tejido oral. B. Aplicación tópica diaria de 1,3% de SnF2. C. Cepillo dental eléctrico.

Se encontró que 18 de los 19 pacientes inicialmente examinados tuvieron algún grado de PIGO y que el 47% tuvieron PIGO grado III, 11% grado II y 37% grado I. Adicionalmente los datos sugieren que los niveles medios de dosis estuvieron relacionados directamente con el grado de PIGO. comparando las áreas anteriores y posteriores de agrandamiento gingival se encontró que era significativamente mayor en las áreas posteriores. Estos hallazgos pueden ser propios de la pobre higiene oral y a la limitada habilidad masticatoria de los pacientes

retardados severamente. Otro factor que pudo haber sido responsable de la mayor prevalencia y severidad pudo ser los mas altos niveles de droga. Hay evidencia conflictiva en la literatura que concierne al papel de los niveles séricos de la fenitoina en relación con el PIGO. Kapur y colegas reportaron una relación significativa entre la dosis oral de fenitoina (Mg por Kg de peso por día).

Características clínicas:

Los signos clínicos más tempranos del cambio gingival son sensibilidad e inflamación y pueden ocurrir 2 a tres semanas después de la iniciación de la terapia con fenitoina. El crecimiento gingival se ve aparente clínicamente durante los primeros 6 a 9 meses de terapia y alcanza un máximo en 9 a 12 meses. La lesión principal o básica empieza como un aumento de volumen en forma de cuencas indolora, en los márgenes gingivales bucal y lingual en la papila interdientaria. Conforme progresa la enfermedad los aumentos del margen y las papilas se unen ; se forma una gran masa de tejido que cubre gran parte de las coronas y pueden interferir con la oclusión. Cuando no se compromete la inflamación la lesión tiene forma de mora, es firme rosa pálida y resiliente con una superficie lobulada en pequeñas partes y sin tendencia a la hemorragia, las fibras y el tejido de naturaleza avascular explican la apariencia firme y rosado pálido del mayor volumen del agrandamiento, con el enrojecimiento edematoso y papilas abultadas, reflejando el incremento de los elementos inflamatorios en la región interdental.

El aumento característico aparece proyectándose desde abajo del margen gingival del cual se separa por una estria lineal.

Pequeños nódulos fuera del crecimiento de la papila gingival son las primeras indicaciones de cambios, los cuales, subsecuentemente pueden incrementar rápidamente de tamaño. Una inadecuada higiene oral puede ser la causa del volumen del agrandamiento y esto contribuye a fomentar la irritación y un consecuente círculo vicioso de incremento de hiperplasia e irritación está establecido. (Meyers, F. 1980.) La hiperplasia es con frecuencia generalizada pero es más grave en la región anterior de los maxilares (Robert, J 1990), y es más extensa en las superficies vestibulares que en las linguales; también mayor en el maxilar inferior

La hiperplasia originada por la fenitoina puede presentarse en bocas desprovistas de irritantes locales y puede estar ausente en bocas con grandes cantidades de irritantes locales. Se produce en zonas dentadas, no en espacios desdentados. El agrandamiento desaparece ahí donde se hace una extracción; por esto es razonable asumir que la placa dental juega algún rol en la iniciación de los signos clínicos de hiperplasia gingival. El agrandamiento es crónico y tiene un crecimiento lento hasta que interfiere con la oclusión y se vuelve desagradable cuando se extirpa, y aparece de nuevo. Eventualmente, la presencia del agrandamiento gingival fibrótico duro, puede causar mala erupción o movimientos de los dientes, puede interferir con la mordida normal y masticación, o puede ser estéticamente aceptable.

Este crecimiento se incrementa durante el siguiente año o dos y se puede fusionar de mesial a distal y formar una cortina continua de encía marginal sobrecrecida. Después de suspendida la administración del fármaco desaparece espontáneamente en pocos meses. La presencia del agrandamiento hace difícil el control de la placa, esto acarrea un proceso inflamatorio

secundario que complica la hiperplasia gingival causada por el medicamento. Es importante distinguir entre el aumento de tamaño causado por la hiperplasia inducido por fenitoina y la inflamación complicada por bacterias. Los cambios inflamatorios secundarios aumentan el tamaño de la lesión causada por la fenitoina y produce coloración roja o roja azulada, obliteran los límites de la superficie lobulada y crean mayor tendencia a la hemorragia. (Robert, J 1990) Probablemente el agrandamiento sea más pronunciado cuanto mayor sea la dosis. Los factores etiológicos locales influyen en la cantidad y localización del agrandamiento. Entre uno y uno y medio meses el paciente bajo esta medicación presenta signos típicos de hiperplasia. (Meyers, 1980). Histopatológicamente el agrandamiento inducido por fenitoina usualmente demuestra un incremento en el tejido conectivo, sin cambios en la vascularidad, y un relativo decrecimiento del grosor del epitelio en comparación con la gingiva normal. La inflamación crónica celular especialmente linfocitos y células plasmáticas, puede verse como inflamación gingival originada como un resultado del incremento de retención de placa.

(Stephen J, 1998).

La histopatología de la encía aumentada involucra tejido conectivo en cambio de epitelio y es patognomónico, el volumen del tejido hiperplásico está compuesto por un haz de fibras colágenas densas, orientadas irregularmente, pocos fibroblastos y fibrocitos.

En estos estados tempranos de agrandamiento puede haber evidencias de inflamación crónica. El epitelio oral en el área afectada también puede mostrar un moderado espesamiento, con un acentuado agrandamiento subyacente al tejido conectivo. La biopsia gingival revela infiltración inflamatoria de tejido conectivo. A nivel microscópico se observa acantosis epitelial moderada con elongación de inserción. El incremento en tamaño gingival es debido a la expansión

dramática del comportamiento de tejido conectivo, el cual exhibe abundantes fibras de colágeno tortuosos y sin orientación definida. El colágeno es bioquímicamente diferente al de la encía normal, con dos veces más colágeno de tipo III que de tipo I. Estudios microscópicos electrónicos han demostrado que el excesivo tejido conectivo tiene también una densidad de volumen más grande de matriz no colágena y sustancia. La mayor diferencia entre las personas que ingieren fenitoina y las personas que no la ingieren, es la proporción alterada del comportamiento de colágeno a no colágeno. Las alteraciones morfológicas observadas en el microscopio es interesante, en vista de los resultados respecto a la composición bioquímica de la matriz. La matriz de no colágeno esta compuesta de glicosaminoglicano (GAG) mayormente en la forma de proteoglicanos (PG). Cuando se mira una explicación del incremento considerable en el comportamiento extracelular no colágeno, estas sustancias deben ser de primario interés. Debido a su densidad extremadamente grande, los GAGs y PGs pueden unir grandes cantidades de agua y por ende ocupar grandes volúmenes en el tejido, lo cual puede explicar el incremento observado en la matriz de no colágeno.

Estudios bioquímicos más profundos del sobrecrecimiento gingival inducido por la fenitoina son necesarios para realizar una verificación del incremento observado en la correspondiente matriz extracelular en cuanto el incremento las cantidades de glicosaminoglicanos y proteoglicanos.

In vitro la fenitoina induce a la producción de interlukina II-I en células mononucleares periféricas de la sangre de humanos. La interlukina-I es una familia de citokinas producida en

lesiones inflamatorias principalmente por macrófagos. Se demostró en estudios que tratamientos de nueve meses con fenitoína resultó en una agrupación de biosíntesis de PGE2 en fibroblastos gingivales relacionado con II-K e II-1B. A pesar de la presencia de estos mediadores inflamatorios en el tejido gingival, los pacientes epilépticos adultos tratados con fenitoína por un período máximo de 4 años con valproato tienen una menor pérdida de hueso que pacientes tratados con valproato por 4 años o controles de salud. La fenitoína puede ser un estimulante fibroblástico o puede perturbar la colagenólisis durante el recambio, llevando a la acumulación de colágeno. El hecho de que el agrandamiento se previene o disminuye en algunos casos de pacientes sistémicamente comprometidos mediante la buena higiene bucal, indica que en otros estados sistémicos (embarazo, diabetes, etc) son los dos elementos que actúan recíprocamente para producir enfermedad periodontal: un factor sistémico y un estímulo desencadenante local. La fenitoína causa agrandamiento gingival en los individuos genéticamente susceptibles, al inducir la proliferación de una subpoblación discreta y fenotípicamente estable de fibroblastos muy activos que producen cantidades elevadas de colágena y macromoléculas de sustancia fundamental. Los agrandamientos recurrentes aparecen como tejido de granulación compuesto de numerosos capilares y fibroblastos jóvenes de fibrillas colágenas dispuestas en forma irregular con algunos linfocitos.

El agrandamiento hiperplásico es uno de los efectos adversos más comunes de la fenitoína, teniendo en cuenta que la encía es la única estructura oral afectada. Los mecanismos propuestos comunmente pueden ser cualquiera estimulación directa de los fibroblastos, disfunción de los esteroides, hipersensibilidad o deficiencia vitamínica.

Se realizó un estudio sobre la actividad mitótica en el tejido gingival agrandado por la fenitoina, por Shakir S y colaboradores en 1981 en el cual se realizaron 20 biopsias, hubo una estimulación de la actividad mitótica en los tejidos tomados de los pacientes previamente tratados con fenitoina.

TABLA 3.EFECTO DE LA FENITOINA EN LA ACTIVIDAD MITÓTICA DE LA GINGIVA

	AGRANDAMIENTO GINGIVAL	GINGIVA NORMAL
PORCENTAJE DE CELULAS MARCADAS	60%	25%

Fuente: Effect of Phenytoin on mitotic activity of gingival tissue an cultured fibroblast. Shakir y colaboradores . Al-Ubaidy- Al-Janabi- Al-Tai J periodontol, December 1981.

Entre los resultados encontrados de los efectos de la fenitoina sobre la actividad mitótica de los fibroblasto cultivados indican que las divisiones matuteaseis se incrementan en 3.1 por semana en las células tratadas con fenitoina. También se encontró que las células con ácido escarbas presentaron divisiones de 2. por semana y los no tratados 2.3 por semana. Las células tratadas con ambos presentaron una disminución en la actividad mitótica de 1 por semana. La actividad mitótica de este estudio fué medida por la autorodiografía trimidina triada. A todo esto se le puede agregar los estudios histológicos de la encía los cuales revelaron que las células de pacientes tratados mostraron cambios hiperplásicos. El ácido escarbas no mostró efectos sobre el índice mitótico de las células es decir, que el incremento de la actividad mitótica es propio de la fenitoina.

En el artículo sobre el efecto de la fenitoina en la interleukina B1 y en la producción de fibroblasto humanos y cambios en el factor de necrosis tumoral de Brunius y colaboradores en 1996, la fenitoina es metabolizada por el sistema enzimático microsomal hepático y el metabolito más abundante 5-parahidroxifenil-5-fenilhidantoina(P-HPPH) en el hombre es formado por hidroxilación cromático. En contraste con la fenitoina, el metabolito (PHPPH) no presenta actividad anticonvulsionante. Sin embargo ha sido demostrado que el (P-HPPH) administrado oralmente induce el agrandamiento gingival. (Rao GS, Wortel JP 1980, Fritzs, Lind Nerw 1987). Los mediadores de la inflamación Interlukina (IL-1) y (IL-1B) y el factor de necrosis tumoral son citoquinas producidas principalmente por actividad inmune . (Henderson B,Blake S 1992). Los niveles de estas citoquinas han sido reportadas con un incremento en el fluido crevicular en sitios con inflamación crónica. (Rossomando ES, Kennedy 1990, Wilton JNA 1992) . El propósito de esta investigación fué estudiar los efectos y la interacción de la fenitoina con el factor de necrosis tumoral sobre los mediadores en la formación de fibroblasto. Para este estudio fué necesario el cultivo de células fibroblásticas y biopsias respectivas. Como resultados encontrados en el presente estudio se encontró que los efectos estimulantes de la fenitoina sobre el factor de necrosis tumoral para inducir la producción de IL-1B fueron acompañados por un incremento de la formación de prostaglandina E2. El metabolito PHPPH no afectó la producción de IL - 1B solo en combinación con el factor de necrosis tumoral este a su vez estimuló la producción de células asociadas a los mediadores en fibroblasto gingivales. El medicamento antiepiléptico fenitoina el cual por si mismo no induce la producción de mediadores, regulan la producción de factor de necrosis tumoral inductor de IL y 1B en fibroblasto gingivales que fué acompañada por un

incremento en la producción de prostaglandina E2 . Se reportó que el mediador de la inflamación factor de necrosis tumoral estimuló la producción de prostaglandina E2 en fibroblasto y esto está regulado por la presencia de fenitoina . Estos hallazgos indican que la formación de prostaglandina E2 inducida por el factor de necrosis tumoral al parecer reduce la producción de mediadores en fibroblasto gingivales. Anteriormente se reporto que ambos fenitoina y el; metabolito HPPH regulan la formación de prostaglandina E2 inducida por el factor de necrosis tumoral. La fenitoina induce agrandamiento gingival representado por una alteración en la composición tisular caracterizada por un incremento en la cantidad de glucosaminoglucanos y una disminución en el contenido de colágeno, también esta asociado con inflamación gingival y los niveles de mediadores de inflamación como el factor de necrosis tumoral, prostaglandina E2 y IL 1-B, ha sido reportado que la prostaglandina E2 reduce los niveles de colágeno. Este estudio sugiere que la fenitoina potencializa la producción de IL-1B y la formación de prostaglandina E2 y esto puede ser un vínculo importante en la patogenesis del agrandamiento gingival inducido por medicamentos y quizá puede contribuir con la alteración en la composición del tejido conectivo en la lesión. La forma exacta de como aparece el agrandamiento gingival es aun incierta. Al principio los investigadores sugirieron que la droga alteraba el nivel de circulación del ácido ascorbico (vitamina C), el cual es conocido por estar involucrado en la formación de colágeno. Especulaciones adicionales se han interesado en la posibilidad de porqué la droga tubo estos muchos efectos sobre la corteza motora; esto puede tener una reacción en cadena involucrando el hipotálamo , la pituitaria y últimamente la secreción esteroidea de la glándula adrenal, de la cual es conocido su efecto en la proliferación de fibroblasto tisulares. Una respuesta alérgica a la droga como resultante

de hiperplasia ha sido sugerida, pero ninguna de estas hipótesis han recibido una clara sustentación.

Estudios realizados (Angelopoulus, 1975) sugirieron que la fenitoina afecta las células del tejido gingival con la liberación de histamina, heparina y ácido hialurónico en los tejidos circundantes. Estas sustancias están metabolizadas por fibroblasto, los cuales producen colágeno y un aumento de tejido conectivo. Actualmente la opinión es que la droga induce el agrandamiento fibroso por efectos directos sobre el tejido, porque ha sido comprobada la producción de un efecto estimulador sobre el crecimiento de fibroblasto en el tejido. Sin embargo, si una respuesta sistémica generalizada de esta naturaleza fuera, solamente responsable de la hiperplasia, los agrandamientos fibrosos clínicamente detectables podrían probablemente ocurrir en otras áreas de la encía, pero esto no ha sido demostrado convincentemente.

La drogas parecen responsables de la estimulación sobre la proliferación de fibroblasto que acompañan la fase reparativa de la reacción inflamatoria, porque descubrimientos clínicos sugirieron que se pueden presentar cambios en la inflamación crónica antes de cualquier desarrollo de agrandamiento. En el caso de la encía, la hiperplasia resulta probablemente de esta alteración en la respuesta tisular, siendo superimpuesta sobre la gingivitis marginal crónica presente en muchos pacientes. Este concepto es soportado por la falta de desarrollo de agrandamiento gingival en pacientes edéntulos después de la terapia con fenitoina y por reportes de inhabilidad de la droga a inducir hiperplasia en bocas escrupulosamente limpias que

están libres de irritación gingival. La droga es conocida por ser mitógena para algunas células de tensión, la cual puede, en parte aplicar la predominancia de estos fibroblasto activos.

Se realizó un estudio sobre la hiperplasia inducida por fenitoina y la relación con los implantes de titanio. Este estudio los realizaron Winston y colaboradores en 1994 en la cual se presenta a la placa bacteriana como factor etiológico primario para el agrandamiento gingival inducido por fenitoina. Se determinó que la hiperplasia usualmente comienza de 2 a 3 meses después de que la terapia es iniciada y se observó un alargamiento indoloro de la papila interdental. Este estudio tuvo el caso de una mujer de 47 años en el cual fue rehabilitada oralmente con implantes de titanio , luego de 2 años se le detectó un tumor cerebral y fue sometida a cirugía para remover la lesión, sin embargo se le prescribió Dilantil para prevenir los ataques posoperatorios. Luego de utilizar este medicamento durante 11 meses encontraron agrandamiento gingival alrededor de los implantes , la placa bacteriana se ha reportado como un factor etilógico en la hiperplasia inducida por fenitoina. La paciente fue seguida por 1 año después de la remoción del tejido hiperplásico . Ella está deteniendo el uso del medicamento pero esto no asegura la recurrencia de la hiperplasia, por lo tanto con una buena higiene oral, la hiperplasia de los tejidos gingivales puede ser prevenida o reducida.

Según Steven C Y Arnold D en 1981 dicen que niveles mínimos de fenitoina , el suero en la saliva y la placa bacteriana parecen ser requisitos en el desarrollo y mantenimiento del agrandamiento gingival.

El agrandamiento es una reacción hiperplásica que se inicia con el fármaco y tiene una inflamación subsecuente. Aunque la higiene con cepillo de dientes o el uso de una pasta con clorhexidina reduce la inflamación, no disminuye o previene la hiperplasia.

Los experimentos en cultivos de tejido indican que la fenitoina estimula la proliferación de células similares a los fibroblastos y de epitelio. Los fibroblastos de la hiperplasia gingival inducida por fenitoina muestran *in vitro*, una síntesis mayor de glucosaminoglucanos sulfatados. La fenitoina puede inducir una disminución en la degradación de una colágena como resultado de la producción de una colágena fibroblástica inactiva.

En animales de laboratorio, la enfermedad por fenitoina es independiente de la inflamación local. Comienza como hiperplasia en el centro del tejido conectivo de la encía marginal y sigue con la proliferación del epitelio. El agrandamiento se incrementa por la proliferación y expansión del núcleo central más allá de la cresta del margen gingival.

Uno de los productos metabólicos de la fenitoina es el 5-(parahidroxifenil)-5-fenilhidantoina; la administración de este metabolito en los gatos también produce agrandamiento gingival en algunos casos. Esto llevó a Hassell y Page en 1978 a la hipótesis de que la hiperplasia gingival resulta de la habilidad o inhabilidad genéticamente determinada del huésped para tratar con efectividad la administración prolongada de fenitoina. La fenitoina se presenta en la saliva. No hay consenso, sobre si la gravedad de la hiperplasia se relaciona con los niveles de fenitoina en el plasma o en la saliva. La administración sistémica de la fenitoina acelera la cicatrización de las heridas en los seres humanos no epilépticos. La administración de este fármaco puede provocar una anemia megaloblástica y deficiencia de ácido fólico.

Según en el estudio sobre las concentraciones plasmáticas y salivares de la fenitoina y 5-(4-hidroxifenil)-5-fenilhidantoina con la incidencia y severidad del agrandamiento inducido por fenitoina en pacientes epilépticos hecho por D.E Ball y colaboradores, en 1996, reportaron que la fenitoina es eliminada en gran parte por el metabolismo hepático. La hidroxilación hacia 5-(4-hidroxifenil)5-fenilhidantoina (HPPH) es la principal vía metabólica para la fenitoina el cual se considera para el 60 a 70% de la dosis administrada (Chang T, 1982). Las concentraciones en saliva de la fenitoina y la HPPH podrían ser importantes, desde que ellas puedan ser representativas de la cantidad de droga en la boca, la cual en cambio podría tener un efecto local sobre la gingiva. En este estudio se examina la relación entre las concentraciones de fenitoina y HPPH no conjugada en plasma y saliva con la prevalencia y severidad del agrandamiento gingival inducido por fenitoina en una población de pacientes adultos. Se tomaron 36 pacientes epilépticos adultos entre 25 y 71 años, 19 hombres que toman fenitoina por 6 meses o más el estudio requirió la presencia de todos los dientes anteriores maxilares y mandibulares, 9 de los pacientes estuvieron tratados quirúrgicamente antes del estudio, 17 tomaron solo fenitoina, 8 fenitoina y carbamazepina y 7 fenitoina y valproato de sodio y los otros 4 tomaron fenitoina más otros medicamentos anticonvulsivos, los pacientes fueron vistos solo por una vez para realizarles todo el examen periodontal, se les tomaron impresiones, muestra de sangre y muestras de saliva las cuales fueron bien examinadas. Entre los resultados encontrados 17 pacientes mostraron agrandamiento gingival clínicamente significativo, 5 pacientes tuvieron agrandamiento moderado y 14 pacientes agrandamiento insignificante. Las concentraciones plasmáticas de fenitoina estuvieron entre 3,07 a 39,11Mg/ml. La concentración promedio de fenitoina plasmática de $15.13 \pm 0 -$

7.98mg/ml y la concentración promedio de fenitoina en saliva fue de $1,50 \pm 0,97$ mg/ml. Las concentraciones de fenitoina en saliva se encontraron ser aproximadamente de 1/10 del plasma. El uso de medicamentos concurrentes con la fenitoina fue similar entre los grupos de respuesta y no respuesta y no mostraron afectar las relaciones fenitoina saliva/plasma. Dos de los pacientes tuvieron concentraciones relativamente altas. Las concentraciones de HPPH en saliva fueron en general del 40 al 70% de las vistas en el plasma.

La prevalencia del agrandamiento gingival inducido por fenitoina en esta población muestra (47%) . Las concentraciones de fenitoina en saliva se encontraron ser aproximadamente de 1/10 de aquellas encontradas en plasma, indicativo de que la droga siendo cerca del 90% de proteína plasmática ligadora y sugiriendo una difusión pasiva simple del plasma a la saliva. (Mucklow JC 1978, Canard GJ 1971, Matzke GR 1986). La fenitoina y la HPPH pueden también ganar acceso hacia el fluido crevicular a través de la saliva. (Steinberg A, 1980). De aquí es que la difusión dentro de los tejidos pueda tomar lugar permitiendo además que las células fibroblásticas sean el blanco. Aunque la concentración en saliva mezclada es menor que en saliva pura. (Paxton JW, 1977) .Las proporciones en la concentración de fenitoina saliva plasma se han encontrado iguales (1:10) para todos los diferentes tipos de saliva.

Según el artículo sobre los farmacocinéticos de fenitoina en el fluido crevicular gingival y plasma en relación al agrandamiento gingival por Mc. Laughlin, y col en 1995 reportaron que al determinar si la fenitoina era detectable en el fluido gingival crevicular de los pacientes que tomaban la droga e investigaron la relación entre la concentración de la fenitoina y el agrandamiento gingival, 23 sujetos voluntarios fueron tomados para este estudio. el criterio

necesario para la inclusión fue la medicación de fenitoina por mínimo de 6 meses y sin un cambio en la dosis en el mes anterior al estudio, también necesitaron poseer los dientes anteriores, fueron valorados periodontalmente. Las comparaciones para el agrandamiento gingival corresponden y no corresponden a su concentración de fluido gingival crevicular y la fenitoina, varios de los pacientes demostraron agrandamiento clínicamente significativo, otros presentaron agrandamiento moderado y algunos tuvieron agrandamiento clínicamente indiferente. Esto indica que la presencia de la inflamación no influyó en las concentraciones de fluido gingival crevicular y la fenitoina. Una correlación significativa fue observada entre las cifras de placa y el agrandamiento gingival pero surge la pregunta de que si la placa es la causa o la consecuencia de los cambios gingivales. Los cambios en el contorno gingival impide la remoción mecánica de la placa y en consecuencia contribuyen a las altas cifras de placa observados en pacientes que exhiben agrandamiento gingival. Los resultados de este estudio sugieren que aunque la fenitoina está presente en el fluido crevicular gingival en contraste con otros medicamentos no hay una aparente relación de esta concentración y el agrandamiento gingival.

El tratamiento del agrandamiento gingival se hace necesario si hay inflamación gingival, caries dental o problemas estéticos, de fonación función o comodidad. Reemplazar la fenitoina con un fármaco opcional ejemplo: carbamacepina, o valproato de sodio, después de este reemplazo puede presentarse regresión del tejido agrandado en 12 meses si la higiene del paciente es buena; tratamiento periodontal conservador, que incluye profilaxis profesional frecuente y un régimen de higiene por el paciente riguroso y cuidadoso. Esto reduce el

componente inflamatorio del crecimiento (enrojecimiento y edema) y la necesidad de recesión quirúrgica y la eliminación quirúrgica del tejido agrandado se hace con escalpelo o electrocirugía. La cicatrización se logra sin problema y se espera recurrencia en uno o dos años, sobre todo en individuos menores de 25 años de edad si se continúa el régimen con fenitoína, si la higiene es inadecuada recurre con mayor rapidez.

Según el estudio sobre el uso del láser de Argón en el tratamiento del agrandamiento gingival inducido por drogas en el cual Jhon Mattson y colaboradores en 1993 reportaron que, de acuerdo a la experimentación la remoción del agrandamiento es el método más usado para estos casos pero la llegada del láser ha introducido nuevos métodos de remoción de los tejidos. El láser además tiene la habilidad de reducir complicaciones postquirúrgicas incluyendo la hemorragia especialmente cuando hay inflamación gingival. (Pick R.M 1985-1993).

En este estudio el medio de utilización del láser es el Argón en el cual el efecto de radiación del láser sobre el tejido depende de la longitud de onda del láser y de las características de absorción del tejido radiado en el momento. El láser de Argón es uno de los más usados en odontología y puede ser aplicado de cualquier modo con contacto o sin contacto y la distancia entre el tipo de láser y la superficie irradiada es directamente proporcional al efecto del láser sobre la superficie. (Picken, Cohen RE, Y colabores 1993-1995)

El reporte del caso en Junio de 1990 un hombre de 54 años visto en la Clínica de Creighton University School of Dentistry Omaha, el cual había recibido tratamiento de gingivectomia

convencional y electrocirugía. En 1993 se le fabricaron total superior y mandibular parcial. Desde este momento el paciente presentó complicaciones esporádicas con los cuidados dentales. en 1995 volvió para tratamiento porque ya las prótesis no le ajustaban, esto debido a que presentaba un agrandamiento gingival severo. El paciente tenía tratamiento farmacológico con ciclosporina, fenitoina, prednisona y aspirina, luego se le reemplazó la fenitoina por fenobarbital y la ciclosporina fue reducida. Se le realizó al paciente instrucción de higiene oral, tratamiento antifúngico, terapia no quirúrgica con procedimientos periodontales de los dientes restantes, cirugía periodontal para la hiperplasia y reemplazo de la prótesis. La cirugía se realizó con láser de Argón después de anestésiar con lidocaina al 2%. El agrandamiento fue reducido y la recuperación fue exitosa. A la fecha el paciente muestra un control de placa deficiente porque hay presencia de depósitos microbianos. Los estudios sugieren que los medicamentos contribuyen al agrandamiento gingival además la placa y la gingivitis como en este caso.

Penarocha- Diago y colegas en 1990, reportaron que la incidencia del agrandamiento con fenitoina es del 50%. La eliminación de la hiperplasia severa en este caso puede resultar en hemorragia quirúrgica y postquirúrgica pero el uso del láser en este caso evitó el sangrado postquirúrgico. Se reportó menos sangrado y además la remoción con láser resulta menos dolorosa en comparación al bisturí. algunos investigadores han teorizado que la reducción en el dolor puede deberse a la formación de un coágulo protéico sobre la superficie cortada que podría ser la respuesta biológica para proteger las terminaciones nerviosas expuestas (Pick. R.M 1993 y col 1993) . Algunos clínicos alegan que la sanación es más rápida y menor la

cicatriz del tejido.

Desafortunadamente, muchas de las personas que necesitan tratamiento con difenilhidantoína no son capaces de seguir las instrucciones de la fisioterapia casera rigurosa, puesto que algunas sufren de incapacidad física y cierto número de ellas retardo mental. A pesar de que se produce la hiperplasia gingival, la fenitoina sigue siendo el tratamiento de elección para el gran mal.

Pero Steven C y Arnold D, en el estudio del agrandamiento gingival inducido por fenitoina a niños con retardo mental severo en 1981 reportaron que el empleo de SnF₂ tópico al 0,325% como un agente antiplaquetario resulta en un descenso de los valores de agrandamiento gingival y de placa bacteriana. El uso de un cepillo dental eléctrico para este tipo de pacientes, que remueva la placa y estimule la encía disminuyen marcadamente el agrandamiento gingival, la placa y la inflamación gingival. Un efecto benéfico importante de la eliminación de la inflamación y del agrandamiento fue la marcada disminución en la actividad del acceso súbito de la enfermedad.

Según el estudio de administración de ácido fólico en pacientes epilépticos institucionalizado con fenitoina inducida a hiperplasia gingival en el cual Ronald S. Brown, DDS, y colaboradores en 1991 determinaron que las reacciones adversas de la fenitoina como la hiperplasia gingival fueron reportados por primera vez en 1939 por Kimball OP. El efecto colateral de la terapia con fenitoina desfigura cosméticamente y también contribuye a enfermedades periodontales y la caries. Clínicamente el espacio interdental y el margen gingival incrementa en tamaño y grosor. 21 pacientes fueron tratados para el agrandamiento gingival

inducido por fenitoina se dividieron en dos grupos, 10 con medicamentos activos y otros de 11 por colocación al azar. Se les medicó 3 mg de droga activa en una cápsula diaria de ácido fólico, y el otro grupo recibió diariamente cápsulas de lactosa durante 16 semanas. 12 áreas gingivales fueron evaluados durante 4 semanas en cada paciente para hiperplasia; gingiva saludable y con placa. Como resultado comparando los dos grupos de medicamentos se encontró aumento en el grupo placebo y disminución en el grupo activo. En los grupos tratados no hubo diferencias con respecto a la hiperplasia en algún momento. Los aparentes cambios en los valores de hiperplasia pueden deberse a cambios en la habilidad del operador y la aceptación del procedimiento por parte del paciente .

Muchos estudios han reportado 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). La deficiencia de ácido fólico es conocida por ocurrir en conjunto con la terapia extensiva con fenitoina (Jensel & Olesen 1969). Muchos mecanismos para explicar esta interacción han sido propuestos: Mala absorción de ácido fólico (Benn y col. 1971), deterioro inducido por fenitoina del transporte de ácido fólico dentro de los tejidos y depleción de ácido fólico vía mejoría de los procesos metabólicos de la actividad encimática del hígado inducida por fenitoina (Berg y col. 1983). Estas interacciones pueden interaccionar de la similitud de la configuración química del ácido fólico y la fenitoina (Heber & Zalusky 1962). Pro consiguiente en la presencia de placa la deficiencia de ácido fólico puede exacerbar la inflamación gingival. La deficiencia de ácido fólico precipitadas por la terapia de fenitoina son

reversibles, respondiendo a una administración oral de ácido fólico (Ver y col. 1988). Estudios en poblaciones que no son tratadas por fenitoina han demostrado una reducción en la inflamación gingival concurrente con la terapia con ácido fólico (Vogel y col. 1976). Ellos observaron una resolución completa del agrandamiento en 6 de los sujetos (Drew y col. 1987), estudiarán tanto el efecto de la terapia con ácido fólico tópico y sistémico en el agrandamiento gingival, reportaron que la aplicación tópica de ácido fólico puede reducir significativamente el grado de agrandamiento, pero encontraron efectos no significativos con la terapia sistémica (4 mg de ácido fólico diariamente) al rededor de un período de 6 meses. Encontraron una no correlación entre la severidad del agrandamiento y el nivel de ácido fólico de las células sanguíneas de estos sujetos. El propósito de esta investigación fué determinar si la suplementación sistémica de ácido fólico alteraría la recurrencia de agrandamiento gingival inducido por fenitoina después de una gingevectomía utilizando los métodos más precisos para valorar los cambios en el agrandamiento. Ocho residentes para una institución para incapacitados mentales fueron seleccionados para este estudio. Estos residentes fueron provistos de una dieta para suplir los requerimientos mínimos diarios de vitaminas y minerales, estos sujetos habían estado recibiendo fenitoina y otros medicamentos por lo menos durante dos años. Estos pacientes estuvieron caracterizados por tener un agrandamiento gingival de moderado a avanzado. No se les había realizado gingevectomias previas. Fueron asignados al azar sin tener en cuenta edad, sexo y medicamentos para el grupo en tratamiento (N=4) o control (N=4). Los sujetos en el grupo del tratamiento recibieron una suplementación oral de 5mg de ácido fólico diariamente. Los sujetos del grupo control no recibieron terapia con ácido fólico.

Una gingevectomía con una incisión externa biselada hecha en la cresta de los alvéolos fue

completada en todos los pacientes, utilizando bisturí y curetas periodontales por cuadrantes, con una semana como mínimo entre cada procedimiento quirúrgico. Los tejidos granulares fueron removidos completamente y las superficies regulares despejadas. Una cubierta periodontal fue colocada, luego de cada cirugía del cuadrante gingival. La suplementación con ácido fólico fue iniciada en el grupo de tratamiento una semana antes de la recesión gingival del cuadrante inicial. La diferencia entre y dentro de los grupos fue y no diferente de 0 ($p > 0,05$) para las cifras de índice de placa, valores de índice gingival y niveles sanguíneos libres de fenitoina en cualquier tiempo del estudio. La medida del análisis reveló diferencias significativas entre ($p \leq 0,0001$) y dentro de ($p \leq 0,0001$) los grupos para los niveles de ácido fólico de las células sanguíneas. Las reducciones del agrandamiento gingival como resultado de la resección quirúrgica fueron vueltas hacer en ambos grupos. Ambos grupos parecieron tener una recurrencia en el agrandamiento. Los grupos de suplementación con ácido fólico y el de control no difirieron en muchas medidas durante la experimentación el cual había afectado la cantidad de agrandamiento gingival. El grupo suplementado tuvo niveles de ácido fólico en las células sanguíneas significativamente más altos en los puntos de tiempo postquirúrgicos. Los datos indicaron que hubo un efecto significativo del tratamiento con ácido fólico en la recurrencia del agrandamiento gingival manifestado en lo 3 y 6 meses postquirúrgicos. El grupo de control mantuvo niveles de ácido fólico normales. El grupo del tratamiento tuvo niveles normales de ácido fólico antes de la suplementación y con 5 veces menos de los valores normales al final del estudio. Esto está en contraste con estudios previos, los cuales había demostrado una reacción gingival subsecuente a la terapia con ácido fólico tanto sistémico como tópico (Vogel y col. 1978).

Tal vez la población que más padece de agrandamiento gingival es la de incapacitados mentales, aunque la suplementación sistémica de ácido fólico es fácil de controlar y de administrar, los beneficios en la reducción del agrandamiento después de la gingevectomía no fueron dramáticos. En conclusión los datos indicaron que hubo un efecto significativo del tratamiento con ácido fólico en la recurrencia del agrandamiento; el grupo suplementado con ácido fólico tuvo de 6-7% de menor recurrencia en la cantidad de agrandamiento que el grupo de control después de 6 meses.

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 GENERAL

Determinar la severidad de agrandamientos gingivales en pacientes que ingieren fenitoina como medicamento anticonvulsivante.

1.5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 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.

2. METODO

2.1 TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo.

2.2. POBLACION DE ESTUDIO

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.
- Pacientes que tengan más de 10 dientes presentes en boca.

2.3. DEFINICION DE VARIABLES

2.3.1 Genero: Masculino y femenino.

2.3.2 Edad: Pacientes mayores de 15 años clasificados de la siguiente manera:

adolescentes 15 a 18 años

adulto joven 19 a 35 años

adulto mayores de 35 años

2.3.3 Índice de agrandamiento gingival:

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.

2.3.4 Índice de placa (Silness y Loe 1964):

Suministra información cuantitativa, la intención es lograr un "Mapa de Placa" del paciente que de acuerdo con los hábitos de higiene, la acumulación de placa varía en los diferentes individuos. Este índice también sirve para rastrear el trabajo del paciente con el control de placa y a la vez motivarlo. Indica la acumulación de placa de las cuatro superficies del diente y se le denomina índice de higiene. La consideración más importante es el espesor de placa en contacto con el margen gingival. Para visualizarla se seca bien el diente.

Este índice está indicado en estudios epidemiológicos y sus parámetros son:

0: No placa.

1: Cuando al raspar con el explorador se logra evidenciar la presencia de una película delgada de placa en contacto con el margen gingival.

- 2: Cuando a simple vista se aprecia una cantidad moderada de placa a lo largo del margen gingival. No se observa placa en el espacio interdental.
- 3: Cuando se observa una acumulación de placa en contacto con el margen gingival, el espacio interdental muestra también placa.

El índice se aplica en el área al totalizar los diferentes scores de los 4 puntos del diente individual, se divide por 4, se tiene el score para el diente particular. El score para cada persona se obtiene al sumar los scores de los diferentes dientes y se divide entre el número de dientes examinados.

2.3.5 Índice gingival (Loe y Sliness 1965):

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, de acuerdo con los siguientes criterios:

Puntaje	Criterios
0	Encía normal
1	Inflamación leve . Ligero cambio de color, ligero edema, no sangra al sondear.
2	Inflamación moderada . Enrojecimiento edema, y lisura. Sangra al sondear.
3	Inflamación marcada. Marcado enrojecimiento y edema, ulceración tendencia a la hemorragia espontánea.

Cada una de las cuatro unidades gingivales de un diente recibe un puntaje de 0 a 3. Este es el IG de la unidad. Si los puntajes de las cuatro unidades de un diente se suman y se dividen entre 4, se obtiene el índice gingival del diente.

La suma de los puntajes de los grupos de dientes específicos (Incisivos, premolares, molares)

da el índice gingival del grupo. Finalmente se suman los valores de los índices gingivales de todos los dientes y dividiendo entre el número de dientes, se obtiene el índice gingival del paciente.

2.3.6 Dosis diaria del medicamento: 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.

2.3.7 Tiempo de ingesta: Es el tiempo que lleva el paciente con el tratamiento con la Fenitoína.

2.3.8 Profundidad de sondaje clínico: Es la distancia desde el margen gingival al fondo de la bolsa gingival o del surco gingival , se mide con el uso de una sonda de graduación variable . La sonda consta de una hoja en forma de varilla troncocónica calibrada en milímetros con punta roma redondeada, idealmente estas sondas son delgadas y tienen el cuello angulado para permitir la inserción fácil en la bolsa. Para medir una bolsa se introduce la sonda mediante presión firme y suave hasta el fondo de la misma. El cuello debe estar alineado con el eje de la bolsa sobre la superficie dentaria . La sonda se mueve por cada superficie del diente y se registra la profundidad mayor de cada una. Esto da tres registros de la superficie vestibular y tres de la superficie lingual o palatina de cada diente con un total de seis por cada diente. Los registros interproximales se hacen a la profundidad de la bolsa.

2.3.9 Nivel de inserción clínico: Es la medida que se toma desde la unión amelocementaria hasta el margen gingival que se suma o se resta de acuerdo a el nivel del margen gingival para observar los cambios de la inflamación en los pacientes. Como el margen gingival esta sujeto a cambios de posición debido a inflamación o resección este se encuentra a veces a varios

milímetros de distancia de la unión amelocementaria, por lo tanto es necesaria una medición fija para sondear el nivel de inserción. Cuando el margen coincide con la unión amelocementaria el sondeo y los niveles de inserción son los mismos. La medida del margen a la unión amelocementaria se registra positivo si el margen esta coronal a la unión amelocementaria o como negativo si esta apical, y por sustracción o adición se obtienen los niveles de inserción.

2.4. INSTRUMENTO: Se utilizó el instrumento 1 anexo 1, Aceptación voluntaria del paciente, y el instrumento 2 anexo 2 historia Clínica.

2.5. PROCEDIMIENTO:

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 fenitoina 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, líquido 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 fenitoína.

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.

2.6. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION

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.

3. RESULTADOS

A continuación se presenta una tabla donde se observa la distribución general de los pacientes según la edad, medicamento, dosis/día y tiempo de ingesta del medicamento.

TABLA 4. DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGUN EDAD, MEDICAMENTO, DOSIS/DIA Y TIEMPO DE INGESTA.

PACIENTE	EDAD	MEDICAMENTO	DOSIS/DIA	TIEMPO	
1	16	Epamin	300 mg	10 años	73.2%
2	17	Epamin	300 mg	5 años	
3	18	Epamin	300 mg	4 años	
4	18	Epamin	300 mg	1 año	
5	23	Epamin	300 mg	7 mcses	
6	24	Epamin	300 mg	7 meses	
7	27	Epamin	300 mg	10 años	
8	28	Epamin	300 mg	2 años	
9	30	Epamin	300 mg	1 año	
10	31	Epamin	300 mg	9 años	
11	35	Epamin	300 mg	25 años	
12	36	Epamin	300 mg	15 años	26.6%
13	36	Epamin	300 mg	20 años	
14	36	Epamin	300 mg	10 años	
15	45	Epamin	300 mg	10 años	

Esta tabla se observa según el rango de edad en el gráfico 1.

De acuerdo a la variable propuesta de severidad de agrandamiento gingival 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. (Tabla No 5).

TABLA No.5
SEVERIDAD DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL SEGUN GENERO

ÍNDICE DE AGRANDAMIENTO	HOMBRES	MUJERES
0	1	-
1	1	2
2	1	4
3	5	1
TOTAL	8	7

Los datos de la severidad de agrandamiento gingival según el género se observan en el gráfico 2.

De acuerdo con la variable de severidad de agrandamiento gingival según el 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.(Tabla No.6).(Grafico 3).

TABLA No. 6
SEVERIDAD DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL SEGUN RANGO DE EDAD

IA/edad	0	%	1	%	2	%	3	%
15-18			2	50	1	25	1	25
19-35	1	14	1	14	1	14	4	57
> 35					3	75	1	25

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.

(Tabla No.7)(Grafico 4)

TABLA No. 7
PRESENCIA O AUSENCIA DE AGRANDAMIENTO SEGUN LA DOSIS DEL MEDICAMENTO

DOSIS DIA	AUSENCIA	%	PRESENCIA	%
300 mg	1	6.6	14	93.4

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%. (Tabla No.8)(Gráfico 5).

TABLA No. 8
SEVERIDAD DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL SEGUN TIEMPO DE INGESTA DEL MEDICAMENTO

	NUMERO DE PACIENTES	PROMEDIO I.A
6 meses-5 años	6	1.5
6-10 años	5	2.6
> 10 años	4	2.25

I.A: Índice de agrandamiento

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.(Tabla No.9)(Gráfico 6)

TABLA No.9
ÍNDICE DE PLACA Y SEVERIDAD DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL

IP	IA	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3
1		1	2.5	2.5
2		2.5	2.2	1.7
3		1.1	1.7	2.2
4		2.3	2.7	1.7
5			2.7	1.8
6				2.3
PROMEDIO IP		1.5	2.3	2.0

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.

4. 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 patogénesis 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 hallazgo 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 l la progresión de la enfermedad gingival y mortalidad dental. (Seymor 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.

5. 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 fue 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 remosi3n quirúrgica del tejido agrandado . Algunos factores pueden influir en la relación entre el medicamento y los componentes d el tejido gingival. Hay que tener en cuenta algunos factores como son la edad, predisposici3n genética , variables farmacocinéticas, histopatología, factores ultraestructurales y cambios inflamatorios , acci3n inducida por el medicamento sobre los factores de crecimiento.

6. 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. Journsl of Periodontology 54. 373-377.
- ANGELOPOULUS, A.P.& GOAZ , P.W. 1972. "Incidence of the diphenylhydantoin gingival hyperplasia". Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathtology 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-Hidroxiiphenyl)-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 healty male volumters 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, Mod er 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-phenyl hydantoin. " 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-dyphenilhydantoin ". J periodontol 43: 411, 1972.
- CHANG T, GLAZKO AJ. Phenytoin. Biotransformation. In WOODBURY DM, PENRY JK, PIPPENGER CE, Eds. Antiepileptic 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., BOSHESS, L., And STEINBERG, A.D.: "Levels of 5,5-Diphenylhydantoin and its major metabolite in human serun, 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 terapeutica, Editorial Panamericana, Buaenos Aires 1986, Pag. 432-439; 442-444.
- HARRIS TH, 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 terapy ". 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 suceptibility 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 overgrwuth". 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 RJ. "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 phenytoin in vitro". Journal of Oral Pathology 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.

-MODEER T, BRUNIUS G, MENDEZ C, JUNNITI-BERGGREN L, BERGGREN P-O. "Influence of phenytoin on cytoplasmatic 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 gingival". Journal of Periodontal Research 23, 118-121.

-NUKI K, 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 clinico-photological 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 Handycapped, 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 pathology*, 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.

**ANEXOS
INSTRUMENTO 1
ANEXO 1
ACEPTACION VOLUNTARIA**

Yo, _____

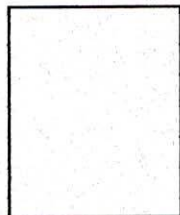
con C.C No. _____ de _____ paciente de la LIGA
CENTRAL CONTRA LA EPILEPSIA, que asiste a odontología, manifiesto haber sido
informado sobre el estudio clinico que me realizaran.

De acuerdo, con este conocimiento acepto a conformidad el examen clínico propuesto.

Atentamente;

C.C No. _____ de _____

Santafé de Bogotá, D.C



Huella digital

INSTRUMENTO 2
ANEXO 2
HISTORIA CLINICA

Pacientes que asisten a la Liga Central Contra la Epilepsia
Calle 35 No.17-48

Historia No: _____

Fecha: _____

1. INFORMACION GENERAL

APELLIDOS Y NOMBRES DEL PACIENTE			CEDULA TARJETA LD OTRA	NUMERO	EXPEDIDA EN
DIRECCION RESIDENCIA	CIUDAD	TELÉFONO	DIRECCION LABORAL	CIUDAD	TELÉFONO
EDAD	SEXO	EST.CIVIL	ESCOLARIDAD	ESTRATO	OCUPACION
EN CASO DE ACCIDENTE AVISAR A:			TELÉFONO		
ULTIMA VISITA AL MEDICO (Fecha y razón)			ULTIMA VISITA AL ODONTOLOGO (Fecha y razón)		

2. MOTIVO DE CONSULTA

3. ANAMNESIS

- Tiene usted epilepsia? _____

- Que tipo de epilepsia tiene? _____

- Hace cuanto la tiene? _____

- Como la controla?: _____

- Esta tomando algún medicamento? _____

- Cual o cuales? _____

- Cual es la dosis del/los medicamento/s? _____

- Hace cuanto esta tomando este/os medicamento/s? _____

- Es fumador? _____
- Ha recibido tratamiento odontológico en los últimos 6 meses? _____

4. HIGIENE ORAL

FRECUENCIA DE CEPILLADO:	SEDA DENTAL:
TECNICA:	PALILLOS:
TIPO DE CEPILLO:	ENJUAGATORIOS:
DENTRIFICO:	FLUORIZACION:
OBSERVACIONES:	

5. EVALUACION PERIODONTAL

ENCIA	N	A		N	A		N	A
1. Color			5. Grosor			9. Calculos		
2. Margen			6. Contorno			10. Sangrado		
3. Consistencia			7. Papilas			11. Supuración/exudado		
4. Textura			8. Encia Adherida			12. Fremito		
OBSERVACIONES: _____								

6. INDICE DE PLACA

7. INDICE GINGIVAL

8. DIAGNOSTICO PERIODONTAL _____

9. TRATAMIENTO A REALIZAR _____

FIRMA DEL PACIENTE
_____ C.C _____

FIRMA DEL OPERADOR
_____ C.C _____

GRAFICO 1. DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGUN RANGO DE EDAD

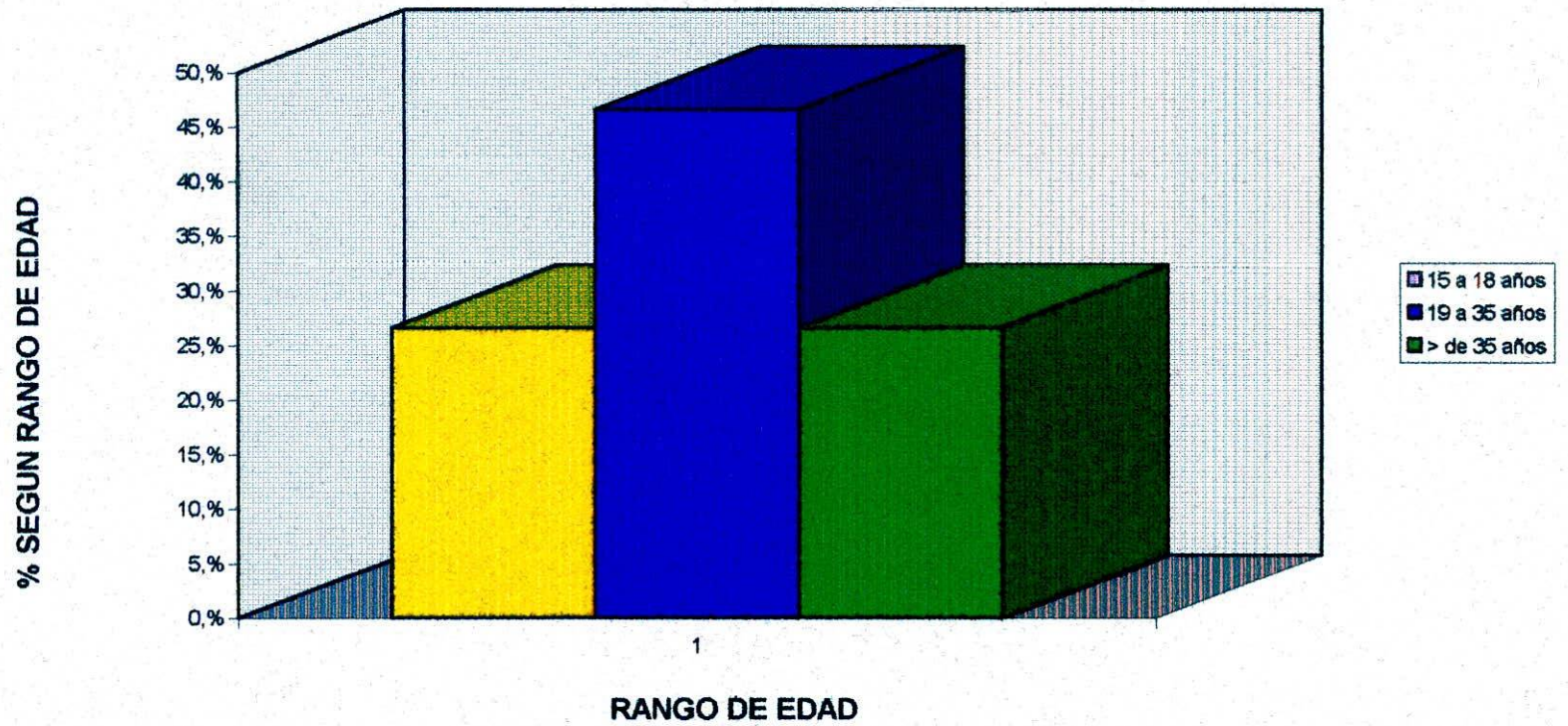
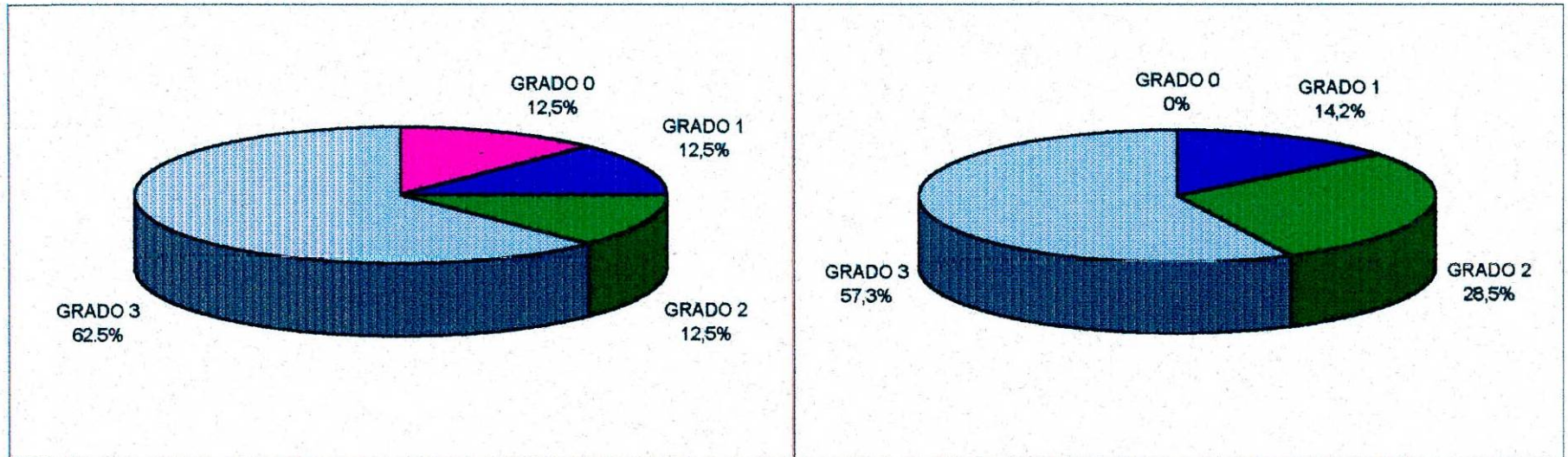


GRAFICO 2. SEVERIDAD DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL SEGUN GENERO



HOMBRES

MUJERES

GRAFICO 3. SEVERIDAD DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL SEGUN RANGO DE EDAD

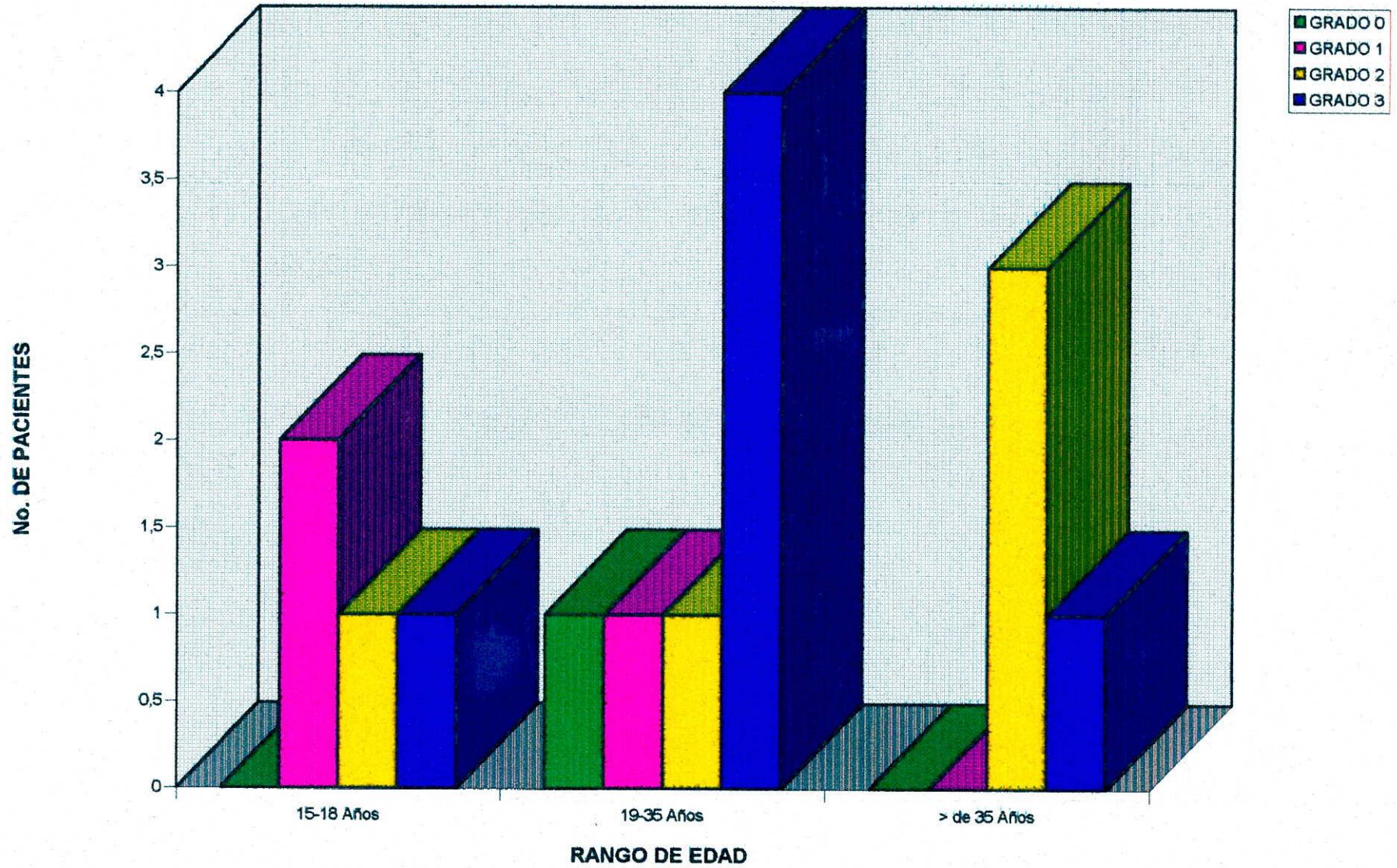


GRAFICO 4. PRESENCIA O AUSENCIA DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL

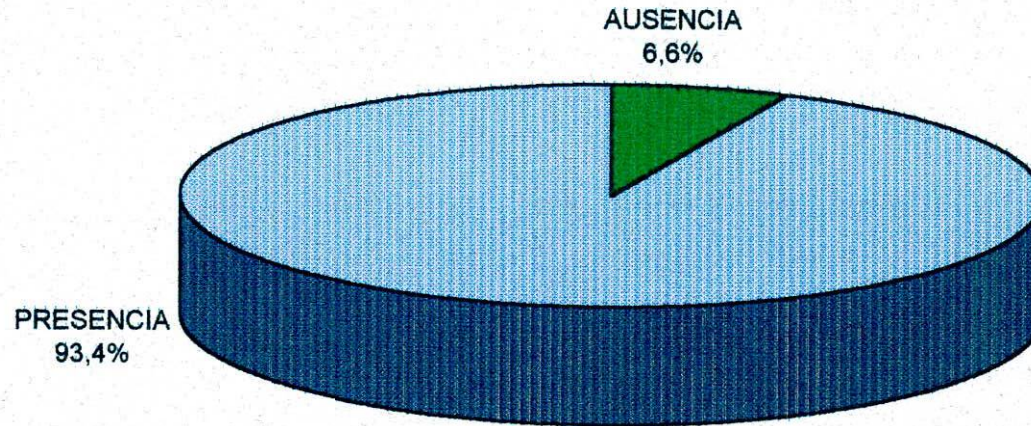
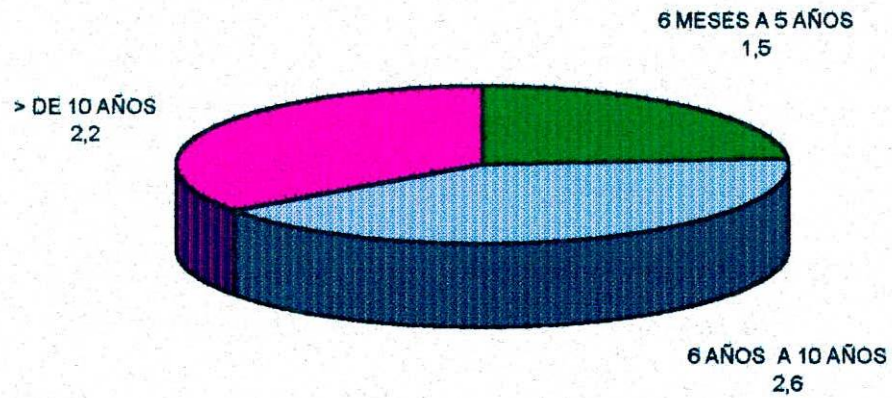


GRAFICO 5. DISTRIBUCION DE LA SEVERIDAD DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL SEGUN TIEMPO DE INGESTA DEL MEDICAMENTO



GRAFICA 6. INDICE DE PLACA Y SEVERIDAD DE AGRANDAMIENTO

