

Eficacia de la sustitución de ciclosporina A por tacrolimus en la disminución del agrandamiento gingival en los pacientes trasplantados renales

Laura Párraga-Linares ¹, Nieves Almendros-Marqués ², Leonardo Berini-Aytés ³, Cosme Gay-Escoda ⁴

(1) Odontóloga. Residente del Máster de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

(2) Odontóloga. Profesora Asociada de Patología Quirúrgica Bucal. Profesora del Máster de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Investigador del Instituto UB-IDIBELL

(3) Médico-Estomatólogo. Especialista en Cirugía Maxilofacial. Profesor Titular de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Profesor del Máster de de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Investigador del Instituto UB-IDIBELL

(4) Médico-Estomatólogo. Especialista en Cirugía Maxilofacial. Catedrático de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Director del Máster de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Investigador coordinador del Instituto UB-IDIBELL. Jefe del Servicio de Cirugía Bucal, Implantología Bucofacial y Cirugía Maxilofacial del Centro Médico Teknon. Barcelona

Correspondencia:
Centro Médico Teknon
Instituto de investigación
UB-IDIBELL
C/Vilana, 12.
08022. Barcelona
cgay@ub.edu

Párraga-Linares L, Almendros-Marqués N, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Eficacia de la sustitución de ciclosporina A por tacrolimus en la disminución del agrandamiento gingival en los pacientes trasplantados renales. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 Nov 1;14 Supl 5:306-10.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

Recibido: 18/11/2008
Aceptado: 20/03/2009

Indexed in:

- Science Citation Index Expanded
- Journal Citation Reports
- Index Medicus. MEDLINE, PubMed
- Excerpta Medica. Embase, SCOPUS,
- Índice Médico Español

Originally cited as: Párraga-Linares L, Almendros-Marqués N, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Effectiveness of substituting cyclosporin A with tacrolimus in reducing gingival overgrowth in renal transplant patients. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 Sep 1;14 (9):e429-33.

Full article in ENGLISH:

URL: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v14i9/medoralv14i9p429.pdf>

Resumen

Objetivos: Este estudio pretende valorar la eficacia del tratamiento periodontal junto con tacrolimus en la supresión del agrandamiento gingival (AG) y el efecto que produce la supresión de ciclosporina A por tacrolimus en el AG.

Diseño del estudio: Dieciséis pacientes trasplantados renales con una media de edad de 52 años, cuya función renal es estable y que siguen tratamiento con ciclosporina A, fueron asignados de forma randomizada a 2 grupos. En el grupo casos se dieron instrucciones de higiene bucal y se efectuó tratamiento periodontal, mientras que en el grupo control sólo se dieron instrucciones de higiene bucal. Tras la 1ª visita y el cambio de medicación de ciclosporina a tacrolimus en ambos grupos, se hicieron revisiones clínicas periódicas durante 3 meses para valorar la evolución de su AG.

Resultados: En todos los pacientes se observó una disminución progresiva del agrandamiento gingival, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p > 0,05$). Es en el primer mes tras el cambio de medicación cuando hay una mayor disminución del agrandamiento gingival.

Conclusiones: No se ha observado una mayor eficacia del tratamiento periodontal en combinación con el tacrolimus en la reducción del AG. El tacrolimus es una alternativa a la ciclosporina cuando se quiere evitar el AG en los pacientes trasplantados renales.

Palabras clave: Agrandamiento gingival, inmunosupresores, tacrolimus, ciclosporina A, transplante renal.

Introducción

La ciclosporina es un endecapéptido cíclico de carácter lipofílico extraído de un hongo (*Tolypocladium inflatum*) con actividad inmunosupresora, ampliamente utilizado para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado, y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus insulino-dependiente, la enfermedad de Behcet, la psoriasis, el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide(1)

Se han descrito efectos adversos asociados a la terapia inmunosupresora con ciclosporina A tales como: hipertensión arterial, generalmente asociada a retención de líquidos; nefrotoxicidad, al alterar el balance entre prostaciclina y tromboxano A₂, hepatotoxicidad, neurotoxicidad y diabetes mellitus. Además, los pacientes en tratamiento con este fármaco tienen una mayor incidencia de linfomas y tumores cutáneos, especialmente el sarcoma de Kaposi .

Los efectos adversos a nivel bucal son la hipertrofia de las papilas fungiformes linguales y el agrandamiento gingival (AG) (2,3). Spolidorio y cols. (4), compararon la salud bucal de pacientes en tratamiento con ciclosporina o con tacrolimus, y encontraron casos de carcinoma escamoso, herpes simple, AG y candidiasis (que resultó ser la patología oral más frecuente) en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina.

Clínicamente el AG puede manifestarse como una encía no inflamada, firme y fibrosa o como una encía de aspecto hemorrágico, edematoso y eritematoso en los casos asociados a gingivitis inducida por la placa bacteriana (5). La localización de la placa y de la gingivitis no se corresponde con la distribución del AG, sugiriendo esto una posible influencia de las características anatómicas locales (inserción de los frenillos, lengua) en el desarrollo del AG (6).

No hay consenso en la literatura sobre la relación entre la dosis y la concentración de ciclosporina A y el desarrollo de AG. Daley y cols. (7) sugirieron que para que apareciera AG se necesitaba sobrepasar una concentración umbral de ciclosporina mientras que concentraciones mayores del fármaco no aumentaban la severidad del AG.

Histológicamente, el AG se caracteriza por la existencia de zonas de colágeno denso y de degeneración asociada a un infiltrado inflamatorio de células plasmáticas y linfocitos. Asimismo, no existe evidencia de un aumento en el número de fibroblastos (8).

Por otro lado el tacrolimus es un fármaco inmunosupresor que ha sido usado con éxito en los trasplantes de hígado y de riñón, ya que no tiene efectos adversos a nivel gingival. Sin embargo, está asociado a una mayor incidencia de diabetes mellitus postrasplante cuando se usa a altas dosis, conjuntamente con corticoides y en pacientes mayores de 45 años (9).

Se ha observado una rápida resolución del AG tras la conversión de ciclosporina A a tacrolimus. El tacrolimus es un macrólido derivado de un hongo (*Streptomyces tsukubaensis*) introducido en el año 1987 para la prevención del rechazo de órganos trasplantados. Muestra unas características inmunosupresoras similares a las de la ciclosporina, pero presenta entre 10 y 100 veces más potencia para inhibir la

producción de IL-2 e interferón γ (10). Los efectos adversos del tacrolimus son parecidos a los de la ciclosporina, siendo la nefrotoxicidad y la hipertensión arterial asociadas a su uso de menor gravedad. Podría tratarse, por tanto, de una buena alternativa a la ciclosporina A cuando se quiere evitar el AG en los pacientes trasplantados renales.

Este estudio pretende valorar la eficacia del tratamiento con tacrolimus en la disminución del AG, en los pacientes trasplantados renales previamente medicados con ciclosporina A, así como, el efecto del tratamiento periodontal convencional en dicha disminución.

Material y Método

Se llevó a cabo un ensayo clínico prospectivo y randomizado en el que se incluyeron 16 pacientes (10 hombres y 6 mujeres) de edad comprendida entre los 31 y 67 años a los cuales se les había realizado un transplante renal en el Hospital de Bellvitge de L'Hospital de Llobregat (Barcelona). La función renal de todos ellos era estable y seguían tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A.

Fueron excluidos del estudio los pacientes sometidos a tratamiento periodontal en los últimos 6 meses, los fumadores, aquellos en tratamiento con hidantoínas, nifedipino, amlodipino, verapamilo y diltiazem y/o con patología sistémica asociada que pudiera ejercer una influencia conocida sobre la encía como la púrpura trombocitopénica, la leucemia o la diabetes mellitus.

Todos los pacientes incluidos en el estudio debían tener como mínimo 10 dientes en el sector anterior.

Tras ser informados de la naturaleza del estudio y obtener el consentimiento informado para participar en la investigación, los pacientes fueron asignados de forma randomizada a dos grupos. En la primera visita, en el grupo casos se dieron instrucciones de higiene bucal y se efectuó tratamiento periodontal que consistió en la eliminación de la placa y cálculo supragingival mientras que en el grupo control sólo se dieron instrucciones verbales de higiene bucal. Tras la primera visita, se efectuó el cambio de medicación de ciclosporina A a tacrolimus en todos los pacientes. Se realizaron revisiones mensuales durante los 3 meses siguientes. Todos los controles fueron efectuados por dos operadores en el Servicio de Cirugía Bucal de la Clínica Odontológica de la Universidad de Barcelona.

En la primera visita y en todos los controles sucesivos se valoró el AG en la región incisivo-canina de ambos maxilares mediante los índices de Angelopoulos y Goaz y de M y B. El primero valora el AG en sentido vertical o ápico-coronario. Toma unos valores que van de 0, cuando no hay AG, a 3, si el agrandamiento es severo y cubre más de dos terceras partes de la corona dentaria. Se registran 6 puntos en cada diente: medio, distal y mesial de las caras vestibular y lingual o palatina.

El segundo evidencia el agrandamiento en sentido horizontal o vestibulolingual de la papila interdental tanto en su vertiente vestibular como palatina o lingual. Sus valores oscilan del 0 al 2, siendo el grosor de la papila interdental inferior a 1mm

para el valor 0, 1-grosor de la papila interdental entre 1 y 2 mm y 2-grosor de la papila interdental superior a 2 mm.

El análisis estadístico fue llevado a cabo mediante las siguientes pruebas no paramétricas: de Mann-Whitney, de Wilcoxon y de Friedman. En todos los casos, los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

La media de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 52 años, siendo el 62% de los mismos hombres y el 38% restante mujeres. En la evolución del estudio se perdió uno de los 16 pacientes por sufrir un coma hiperglucémico un mes después de la administración de tacrolimus y supresión de la ciclosporina A.

En todos los pacientes se observó una disminución progresiva del AG, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre el grupo casos y el grupo control. Sin embargo, en ninguno de ellos se produjo una remisión completa. Las figuras 1 y 2 muestran el ejemplo de un paciente que presentó una remisión casi completa de su AG tras el cambio a tacrolimus como terapia única.

Sólo se detectaron diferencias en el índice de Angelopoulos y Goaz en 3 puntos vestibulares en la revisión llevada a los 2 meses del cambio de medicación. Sin embargo, en el índice de M y B 5 de los 6 puntos que mostraron diferencias entre el grupo casos y el grupo control estaban en palatino; la mayoría de estas diferencias también se observó en la revisión efectuada a los 2 meses.



Fig. 1. Aspecto del agrandamiento gingival en la primera visita.



Fig. 2. Imagen del mismo paciente 3 meses después del cambio de medicación de ciclosporina A a tacrolimus.

La mayor disminución del AG se produjo en el primer mes tras el cambio de medicación. Después el AG se fue estabilizando, aunque siguió su tendencia a la mejoría. En las revisiones efectuadas en el segundo y tercer mes no hubo ningún cambio estadísticamente significativo, a excepción de la papila interdental distal al 3.3 en sentido vestibulo-lingual (índice de M y B) del grupo control.

Al analizar la evolución del AG desde la primera visita hasta la última revisión realizada a los 3 meses del cambio de medicación, con el índice de Angelopoulos y Goaz, se observó que en ninguno de los puntos medios vestibulares y palatinos o linguales existen cambios estadísticamente significativos ($p > 0,05$) (tabla 1). En ambas arcadas se verificó una mayor disminución del AG en los puntos distales y mesiales.

Asimismo, la disminución del AG del grupo casos y del grupo control no fue igual en la mandíbula que en el maxilar superior. En la mandíbula los puntos evolucionaron de forma similar en ambos grupos, mientras que en el maxilar superior el grupo casos presentó mayor número de puntos con una evolución favorable. Estos últimos se localizaban mayoritariamente en el segundo cuadrante.

Discusión

El AG es una complicación comúnmente asociada al uso de fármacos, como la ciclosporina A, que puede causar alteraciones bucales y psicológicas al paciente. El tacrolimus es una alternativa terapéutica a la ciclosporina A (11), por presentar unos efectos adversos similares, aunque atenuados. En el estudio de James y cols. (12), se observó un aumento del crecimiento gingival de un 24,9% a un 82,3% con el cambio de tacrolimus a ciclosporina.

El AG afecta a la encía adherida, pudiendo éste extenderse coronalmente e interferir en la oclusión, la masticación y la fonación. Suele iniciarse en las papilas interdetales durante los 3 primeros meses de tratamiento con ciclosporina A (13). Sin embargo, algunos autores sólo han observado AG en pacientes en tratamiento con ciclosporina A durante más de

Tabla 1. Resultados de las mediciones según los índices de Angelopoulos y Goaz y de M y B (Prueba de Mann-Whitney), realizadas entre el grupo casos y el grupo control desde la primera visita a la última.

Índice de Angelopoulos y Goaz		Índice de M Y B	
Media casos	Media controles	Media casos	Media controles
12MVv3* 0	0,75	11DPv2** 0,13	0,75
11DVv3 0	0,75	21MPv2 0,13	0,63
42DVv3 0	0,63	22MPv2 0	0,50
		21MPv3 0	0,50
		22MPv3 0	0,50
		32MPVv3 0,13	0,75

* v3: visita 3

**v2: visita 2

(M,D,V,P): mesial, distal, vestibular y palatino.

3 meses. En nuestro trabajo el AG valorado con el índice de Angelopoulos y Goaz fue inferior a 1 por lo que no llegó a interferir en la oclusión.

El AG en pacientes tratados con ciclosporina A es más severo en zonas con placa, cálculo, restauraciones subgingivales, así como en portadores de ortodoncia y prótesis (7). Sin embargo, el papel de la placa en el AG inducido por ciclosporina A es todavía incierto. Afonso y cols. (13), en un estudio sobre 40 pacientes no encontraron relación estadísticamente significativa entre el AG y el índice de placa. La eliminación de la placa bacteriana parece tener poca importancia en la prevención del AG. En nuestro estudio la existencia de placa no se relacionó con un aumento de AG pero fue importante en su evolución.

La incidencia del AG en pacientes que siguen tratamiento con ciclosporina A varía de un 13% a un 81%. Las razones de este amplio margen son la naturaleza de la enfermedad tratada, la edad del paciente, la dosis y duración del tratamiento con ciclosporina A, la administración concomitante de otros fármacos y la predisposición genética. En un estudio de Vescovi y cols., se observó una prevalencia de AG del 47% en pacientes que tomaban ciclosporina A junto con azatioprina, y del 50% en aquellos que sólo tomaban ciclosporina A. En nuestro estudio la incidencia de AG en los pacientes que tomaban ciclosporina A fue del 73%. La prevalencia y severidad del AG esta aumentada en los individuos que toman conjuntamente ciclosporina A y antagonistas de los canales del calcio (4,6). James y cols., (14) concluyeron en su estudio que la administración conjunta de ciclosporina A con amodipino produce mayor AG (72%) que la ciclosporina A con nifedipino (53%). En nuestro estudio, se excluyeron todos los pacientes que tomaban medicación concomitante para evitar sesgar los resultados.

Daley y cols. (15) demostraron que los niños y adolescentes eran más susceptibles a los cambios gingivales inducidos por la ciclosporina A. Nuestra muestra no comprende niños ni adolescentes, por lo que estos hechos no son comparables con nuestros resultados.

Aunque el AG provocado por la toma de ciclosporina A puede presentarse en cualquier región de la cavidad bucal, los cambios son más pronunciados en la zona anterior, en la mandíbula y en la vertiente vestibular. Un estudio efectuado a 194 pacientes sometidos a un trasplante de órgano confirmó la predilección del AG por las superficies vestibulares, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre maxilar superior y mandíbula. Dicho AG era mayor en la región canina que en la zona de los incisivos centrales (6). En nuestro estudio en cambio, la disminución del AG del grupo casos y del grupo control no fue igual en la mandíbula que en el maxilar superior. En la mandíbula los puntos evolucionaron de forma similar en ambos grupos, mientras que en el maxilar superior el grupo casos presentó mayor número de puntos con una evolución favorable. Por otro lado, en los puntos vestibulares, no observamos diferencias estadísticamente significativas sin embargo, los cambios más

acentuados se registraron en los puntos mesiales y distales. La evolución más favorable la encontramos en el 2º cuadrante en el grupo casos.

La supresión del fármaco inductor, en este caso la ciclosporina A, sería la opción ideal, ya que se ha demostrado que el AG desaparece por completo a partir de los 3-12 meses de suspender el fármaco. Sin embargo, no siempre es posible esta medida en los pacientes trasplantados renales. En nuestro estudio la mayor disminución del AG se produjo en el primer mes tras el cambio de medicación.

Se han descrito casos en los que ha existido una remisión del AG al disminuir la dosis de ciclosporina A, sin la aparición de recurrencias tras un seguimiento de 2 años. Este hallazgo incrementa la posibilidad de que una reducción de la dosis de ciclosporina A por debajo de una concentración umbral pueda resolver el AG (16).

En un estudio De Oliveira y cols. (17) efectuado para determinar la prevalencia y severidad del AG en pacientes tratados con ciclosporina A o con tacrolimus, se observó que los pacientes medicados con tacrolimus, presentaban una prevalencia del 17,9% de AG, mientras que el grupo medicado con ciclosporina A del 38,1%. Sin embargo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos entre las variables clínicas (índice de placa e índice de sangrado papilar). En el estudio de Ellis y cols. (18) sobre la prevalencia del crecimiento gingival en pacientes trasplantados, se obtuvo un valor de AG del 14,15 % en pacientes medicados con tacrolimus y del 22,4% en pacientes tratados con ciclosporina A, demostrando de nuevo que el tacrolimus produce un menor AG que la ciclosporina A. También identificaron variables independientes que disminuyen el AG, siendo los más relevantes la edad y la administración concomitante de azatioprina. Otras variables que lo aumentaban, eran la medicación concomitante con antagonistas de los canales del calcio, el índice de placa elevado, el sangrado papilar y la medicación previa con ciclosporina (18).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio concuerdan con otros publicados previamente, pudiendo afirmar que el uso de tacrolimus se asocia a una reducción sustancial de la severidad del AG, aunque la regresión no llega a ser completa en la mayoría de los casos (12). Por otro lado, encontramos estudios recientes que concluyen que no existen diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de AG en pacientes medicados con tacrolimus en comparación con otros tratados con ciclosporina, a los 90 días del trasplante (19). Sin embargo, un estudio de Hernández y cols., confirmaron que esta reducción ya era evidente a las 8 semanas desde la conversión de la ciclosporina a tacrolimus (20), coincidiendo con los resultados de nuestro estudio.

La desaparición parcial del AG puede ser explicada por el corto periodo de seguimiento de los pacientes de nuestro estudio. Tres meses no son suficientes para conseguir un posible remodelado fisiológico, que implica la eliminación de un gran número de macromoléculas de la matriz extracelular. A pesar de ello, todos los pacientes mostraron su satisfacción

al desaparecer las molestias funcionales y estéticas tras el cambio de medicación.

Estudios previos que evaluaron las consecuencias del tratamiento periodontal en el AG mostraron resultados contradictorios. Kantarci y cols. (1) afirmaron que un buen control de placa mediante una correcta higiene bucal y un tratamiento periodontal que consiste en la eliminación de la placa y el cálculo supra y subgingival, debería ser el primer paso en el manejo clínico del AG por ciclosporina A. El raspado y alisado radicular eliminaba el componente inflamatorio del AG, representando el componente fibroso un 60% del dimorfismo. En nuestro estudio los pacientes del grupo casos, presentaron en el maxilar superior mejores resultados que el grupo control, mientras que en mandíbula no hubo diferencias estadísticamente significativas.

La conversión de ciclosporina A a tacrolimus produce ya al mes una resolución del AG.

En nuestro estudio no se ha demostrado una mayor eficacia del tratamiento periodontal convencional en combinación con la toma de tacrolimus en la reducción del AG, con respecto a la supresión de la ciclosporina A por tacrolimus como terapia única

Bibliografía

- Kantarci A, Cebeci I, Tuncer O, Carin M, Firatli E. Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 1999;70:587-93.
- Ciavarella D, Guiglia R, Campisi G, Di Cosola M, Di Liberto C, Sabatucci A, et al. Update on gingival overgrowth by cyclosporine A in renal transplants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12:E19-25.
- De la Rosa-García E, Mondragón-Padilla A, Irigoyen-Camacho ME, Bustamante-Ramírez MA. Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10:196-204.
- Spolidorio LC, Spolidorio DM, Massucato EM, Neppelenbroek KH, Campanha NH, Sanches MH. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. *Oral Dis.* 2006;12:309-14.
- Díaz-Ortiz ML, Micó-Llorens JM, Gargallo-Albiol J, Baliellas-Comellas C, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Dental health in liver transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10:72-6; 66-72.
- Thomason JM, Kelly PJ, Seymour RA. The distribution of gingival overgrowth in organ transplant patients. *J Clin Periodontol.* 1996;23:367-71.
- Daley TD, Wysocki GP. Cyclosporine therapy. Its significance to the periodontist. *J Periodontol.* 1984;55:708-12.
- Bartold PM. Cyclosporine and gingival overgrowth. *J Oral Pathol.* 1987;16:463-8.
- Khoury N, Kriaa F, Hiesse C, Von Ey F, Durbach A, Ammor M, et al. Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc.* 2000;32:2763-4.
- Jacobson P, Uberti J, Davis W, Ratanatharathorn V. Tacrolimus: a new agent for the prevention of graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:217-25.
- Prabhu A, Mehta DS. A morphologic comparison of gingival changes influenced by cyclosporin and tacrolimus in rats: an experimental study. *J Periodontol.* 2006;77:265-70.
- James JA, Boomer S, Maxwell AP, Hull PS, Short CD, Campbell BA, et al. Reduction in gingival overgrowth associated with conversion from cyclosporin A to tacrolimus. *J Clin Periodontol.* 2000;27:144-8.
- Afonso M, Bello Vde O, Shibli JA, Sposto MR. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Periodontol.* 2003;74:51-6.
- James JA, Marley JJ, Jamal S, Campbell BA, Short CD, Johnson RW, et al. The calcium channel blocker used with cyclosporin has an effect on gingival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 2000;27:109-15.
- Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986;62:417-21.
- Daly CG. Resolution of cyclosporin A (CsA)-induced gingival enlargement following reduction in CsA dosage. *J Clin Periodontol.* 1992;19:143-5.
- De Oliveira Costa F, Diniz Ferreira S, De Miranda Cota LO, Da Costa JE, Aguiar MA. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. *J Periodontol.* 2006;77:969-75.
- Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol.* 2004;31:126-31.
- Sekiguchi RT, Paixão CG, Saraiva L, Romito GA, Pannuti CM, Lotufo RF. Incidence of tacrolimus-induced gingival overgrowth in the absence of calcium channel blockers: a short-term study. *J Clin Periodontol.* 2007;34:545-50.
- Hernández G, Arriba L, Frías MC, De la Macorra JC, De Vicente JC, Jiménez C, et al. Conversion from cyclosporin A to tacrolimus as a non-surgical alternative to reduce gingival enlargement: a preliminary case series. *J Periodontol.* 2003;74:1816-23.