

---

UNIVERSITAT DE BARCELONA

DIVISIÓ DE CIÈNCIES DE LA SALUT  
DEPARTAMENT DE CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES I ODONTOESTOMATOLOGIA



---

*Organogènesi i Anatomia Clínica Aplicada*  
Bienni 1992 - 1994

*Estudi de Prevalença del Dismorfisme Gingival,  
Engrandiment Gingival en Pacients Tractats amb:  
Bloquejadors dels Canals del Calci*

DOCTORAND

*En Jaume Miranda i Rius*

*Llicenciat en Medicina i Cirurgia*

*Memòria Presentada per a Optar al Títol de  
Doctor en Medicina i Cirurgia*

DIRECTORS

*Prof. Dr. Carles Mendieta i Fiter*

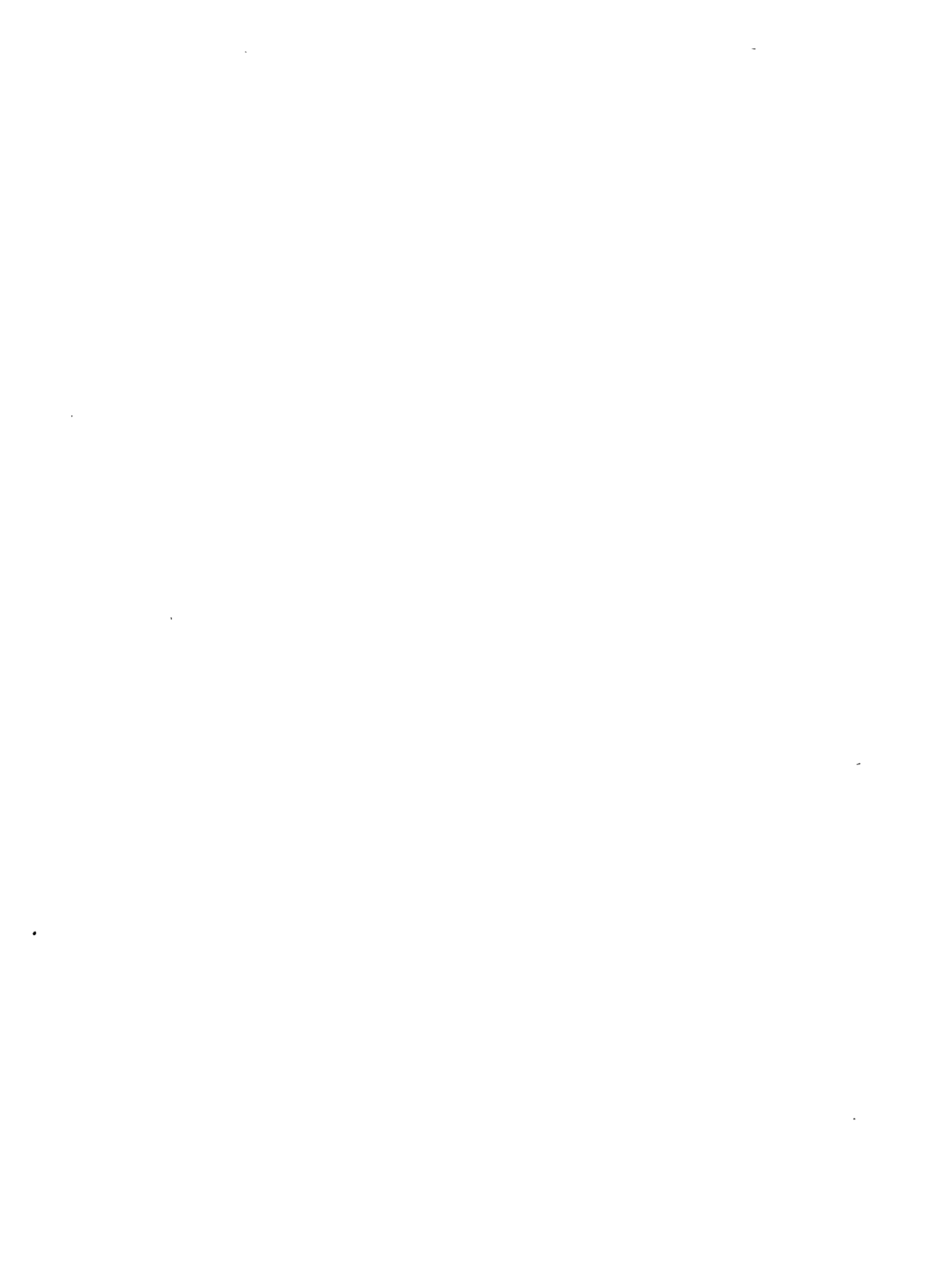
*Prof. Dr. Leonardo Berini i Aytés*

*Prof. Dr. Magí Farré i Albadalejo*

TUTOR

*Prof. Dr. Alberto Prats i Galino*





### 3 - Bloquejadors dels canals del calci.

El grup farmacològic dels bloquejadors dels canals del calci presenta múltiples indicacions en la patologia de l'aparell cardíocirculatori, i el seu ús en el camp de la medicina s'ha anat extenent gràcies a l'increment en l'esperança de vida.

La seva activitat farmacològica incideix, tal com el seu nom propi indica, en el bloqueig selectiu dels canals cel·lulars de calci. D'aquesta manera i per tal de poder entendre els beneficis i efectes indesitjables lligats a la seva acció farmacològica, cal que coneguem els aparells i sistemes sobre els que interactua.

Els ions calci tenen un important paper en la transmissió de senyals a través de les membranes biològiques i a nivell intracel·lular. En les cèl·lules en repòs la concentració de calci intracel·lular lliure  $[Ca^{2+}]_i$ , és molt inferior a la del medi extracel·lular (0.1 micromol versus 10 milimol); sent l'interior de la cèl·lula electronegatiu (-85 -55 mV). És a dir, existeix un gradient electroquímic que facilita l'entrada de calci a la cèl·lula. Ara bé, durant l'activació cel·lular la  $[Ca^{2+}]_i$  augmenta fins a 100 vegades (10 micromols), degut a l'entrada de calci extracel·lular i a l'alliberació de calci emmagatzemat al reticle endoplasmàtic. L'entrada de calci extracel·lular es realitza per dos mecanismes: *Tamargo i Delpón -1992-*

- a través de canals voltatge-dependents específics o
- a través de l'intercanvi  $Na^+/Ca^{2+}$ .

La calmodulina, és un mediador important de les funcions del calci en les cèl·lules de l'organisme. Sembla ser que aquesta calciproteïna permet el

desencadenament per part del calci de la contracció del músculs llisos vasculars i no vasculars. La interrupció de l'estímul en l'origen de la contracció es produeix per la captació de calci citoplasmàtic per part del reticle sarcoplasmàtic i altres llocs de fixació.

En la musculatura esquelètica el calci exerceix un efecte activador permetent la unió de l'actina-miosina; i en canvi sobre la musculatura llisa és capaç de relaxar-la activament sota l'acció de determinats mediadors. Aquests mitjançant l'estímul dels receptors adrenèrgics poden induir una relaxació activa gràcies a una reducció de la concentració intracel.lular de calci, en definitiva degut a una inhibició de la descàrrega dels potencials d'acció. Meyer -1985-

El flux d'entrada de calci a través dels canals voltatge-depenents de la membrana citoplasmàtica és responsable de:

- l'acoblament excitació-contracció de la musculatura llisa, cardíaca i esquelètica;
- la síntesi i alliberació de neurotransmissors, substàncies vasoactives i factors de creixement,
- l'excitabilitat cel.lular i en particular de la despolarització de les cèl.lules dels nodes sino-auricular i aurículo-ventricular,
- l'activació de diversos enzims, i
- la quimiotaxi i la diferenciació cel.lular.

El metabolisme ossi, la coagulació i l'agregació plaquetària són també processos calcidepenents, però en aquests es desconeix el paper de l'entrada de calci a través dels canals voltatge-depenents. Tamargo i Delpón - 1992-

### 3.1 - Subdivisió dels canals.

A nivell de les neurones ganglionars de l'espina dorsal s'han descrit tres tipus de canals de calci voltatge-depenents.

Les seves característiques s'indiquen a la taula V: *Tamargo i Delpón -1992-*

a) canals T *-Transient-*, s'inactiven ràpidament mostrant apertures "transitòries" després d'aplicar pulsacions despolaritzants (fins  $-20\text{mV}$ ) des d'un potencial de membrana fortament negatiu (entre  $-80$  i  $-100$  mV). Aquests canals semblen regular l'activitat automàtica cel.lular i l'alliberació de neurotransmissors.

b) canals L *-Long-*; s'inactiven molt lentament i mostren apertures de "llarga durada"; s'activen quan a una membrana que està fortament despolaritzada ( $-30\text{mV}$ ) s'apliquen pulsacions despolaritzants fins  $+10$  o  $+20\text{mV}$ . Aquests canals regulen l'acoblament electromecànic vascular i cardíac, la durada del potencial d'acció cel.lular, la despolarització dels nodes sino-auricular i aurículo-ventricular cardíacs.

c) canals N *-Narrow-*; s'activen per potents despolaritzacions i, com els T, requereixen un potencial de membrana molt electronegatiu per activar-se ( $-80\text{mV}$ ). Aquests canals "estrets" regulen l'alliberació de neurotransmissors cerebrals i la freqüència de les descàrregues neuronals.

Els tres tipus de canals poden diferenciar-se utilitzant fàrmacs o toxines -Taula V-. Així els antagonistes del calci *selectius*, en principi només bloquejen els canals L, però no els T ni els N.

Taula V - Propietats dels diferents canals de calci.

	Canal L	Canal T	Canal N
Rang d'activació (mV)	Positiu a -10	Positiu a -70	Positiu a -10
Rang d'inactivació (mV)	-60 a -10	-100 a -40	-100 a -60
Velocitat d'inactivació (mseg)	molt lenta $t > 500$	ràpida $t = 20-50$	moderada $t = 50-80$
Conductància (pS)	15-25	7-9	13
Modulació farmacològica			
Activadors:			
Isoprenalina	Sí	No	No
Histamina	Sí	No	No
Angiotensina II	Sí	No	No
Inhibidors orgànics:			
Antagonistes del Ca	Sí	No	No
Inhibidors inorgànics			
Cadmi	Sí	No	Sí
Níquel	No	Sí	No
Modulació per toxines			
$\omega$ -conotoxina (Ln)	Sí	No	Sí
Taicoxina (Lm)	Sí	No	No
Localització cel.lular	General	General	Cèl.lules nervioses

Ln: Canals L neuronals; Lm: Canals L musculars

### 3.2 - Definició i classificació dels antagonistes del calci.

Els antagonistes del calci constitueixen un grup molt heterogeni de fàrmacs i les seves propietats són conseqüència directa de la capacitat per inhibir el flux d'entrada de calci a través dels canals voltatge-dependents tipus L específics de les membranes de les cèl.lules excitable.

L'OMS ha dividit als antagonistes del calci en dos grups (Taula VI):

A) Selectius, que bloquegen selectivament els canals voltatge-dependents tipus L, que inclouen tres grups, les arilalquilamines, les dihidropiridines i les benzotiazepines, dels quals els seus principals representants són respectivament el verapamil, la nifedipina i el diltiazem.

b) No selectius, és a dir, fàrmacs que a concentracions en les que bloquejen els canals voltatge-dependents tipus L a més a més produeixen altres efectes farmacològics. S'inclouen també en tres subgrups: tipus flunarizina, tipus prenilamina i el miscel.lani.

Taula VI - Classificació dels antagonistes del calci.

A - SELECTIUS			
Grup I (Tipus verapamil)	Verapamil	Tiapamil	Galopamil
	Anipamil	Ronipamil	Devapamil
	Emopamil	Zalipamil	
Grup II (Tipus nifedipina)	Nifedipina	Nicardipina	Nimodipina
	Nitrendipina	Niludipina	Neoldipina
	Darodipina	Felodipina	Iseradipina
	Nivadipina	Oxodipina	Mesudipina
	Amlodipina	Dazodipina	Niguldipina
	Riodipina	Azodipina	Flordipina
	lodipina		
Grup III (Tipus diltiazem)	Diltiazem	Fostedil	
B - NO SELECTIUS			
Grup IV (Tipus flunarizina)	Cinarizina	Flunarizina	Lidoflazina
Grup V (Tipus prenilamina)	Prenilamina	Fendilina	Terodilina
Grup VI (Miscel.lani)	Caroverina	Etefenona	
	Bepridil	Perexilina	

A continuació s'enumeren els bloquejadors dels canals del calci comercialitzats a Espanya i d'altres als EUA, i les estructures químiques dels més usats en la pràctica clínica : Figura 23.

■ fenilalquilamines; verapamil (Manidón<sup>®</sup>, Redupres<sup>®</sup>, Veratensín<sup>®</sup>)

■ dihidropiridines;

- nicardipina (Dagán<sup>®</sup>, Fluemide<sup>®</sup>, Lefibra<sup>®</sup>, Lincil<sup>®</sup>, Lucenfal<sup>®</sup>, Nerdipina<sup>®</sup>, Nicardipino Ratiopharm<sup>®</sup>, Nicardipino Seid<sup>®</sup>, Vasonase<sup>®</sup>),

- nifedipina (Adalat<sup>®</sup>, Cordilán<sup>®</sup>, Dilcor<sup>®</sup>, Nifedipino Ratiopharm<sup>®</sup>, Pertensa<sup>®</sup>),

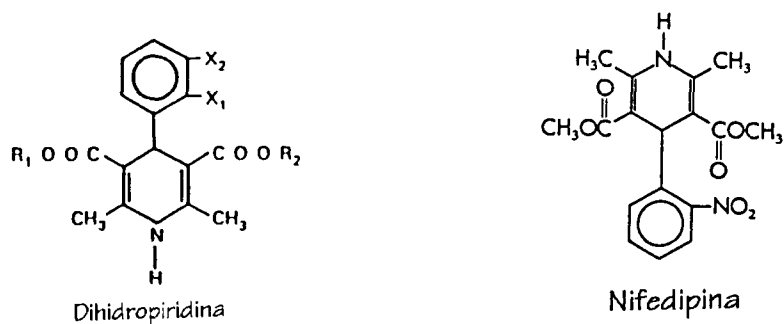
- isradipina (Dynacirc<sup>®</sup> -EUA-),
- amlodipina (Astudal<sup>®</sup>, Norvas<sup>®</sup>),
- felodipina (Fensel<sup>®</sup>, Perfudal<sup>®</sup>, Plendil<sup>®</sup>),
- nitrendipina (Baypresol<sup>®</sup>, Gericin<sup>®</sup>, Niprina<sup>®</sup>, Nitrendipino Ratiopharm<sup>®</sup>, Sub-tensin<sup>®</sup>, Tenseogradal<sup>®</sup>, Trendinol<sup>®</sup>, Vastensium<sup>®</sup>),
- nimodipina (Admón<sup>®</sup>, Brainal<sup>®</sup>, Calnit<sup>®</sup>, Kenesil<sup>®</sup>, Modus<sup>®</sup>, Nimotop<sup>®</sup>, Remontal<sup>®</sup>),
- nisoldipina (Cornel<sup>®</sup>, Syscor<sup>®</sup>),
- lacidipina (Lacimen<sup>®</sup>, Lacipil<sup>®</sup>, Motens<sup>®</sup>), i
- oxodipina.

■ benzotiazepines; diltiazem (Angiodrox<sup>®</sup>, Cardiser<sup>®</sup>, Carreldón<sup>®</sup>, Corolater<sup>®</sup>, Dilacian<sup>®</sup>, Diltiwas<sup>®</sup>, Dinisor<sup>®</sup>, Doctis<sup>®</sup>, Lacerol<sup>®</sup>, Masdil<sup>®</sup>, Tilker<sup>®</sup>).

■ difenilpiperazina; flunarizina (Flurpax<sup>®</sup>, Sibelium<sup>®</sup>).

■ diarilaminopropilamina; bepridil (Vascor<sup>®</sup> -EUA-)

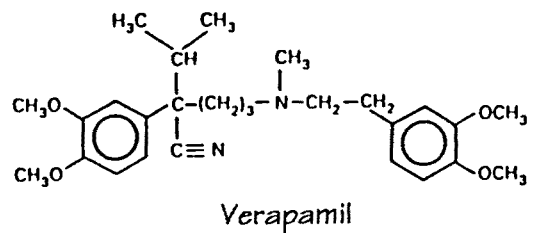
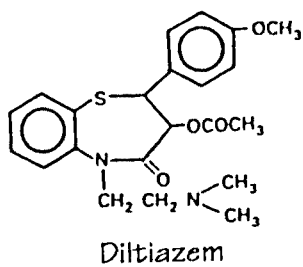
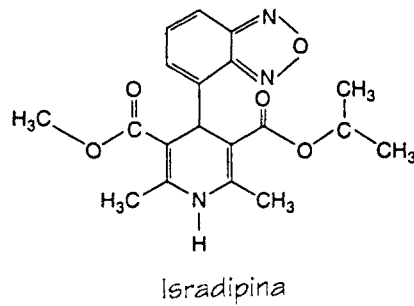
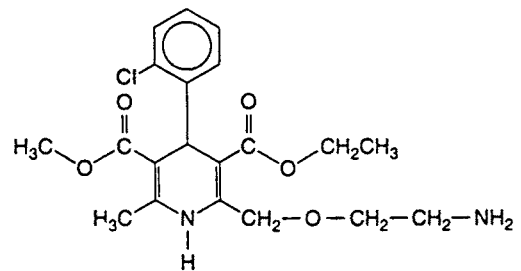
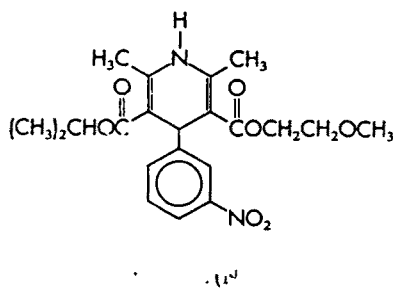
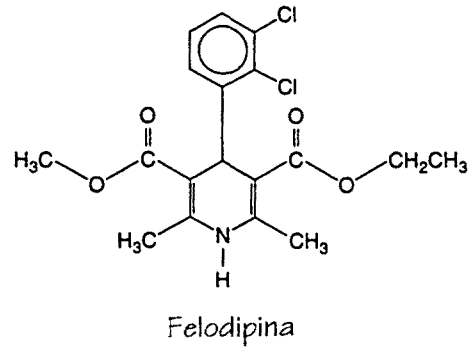
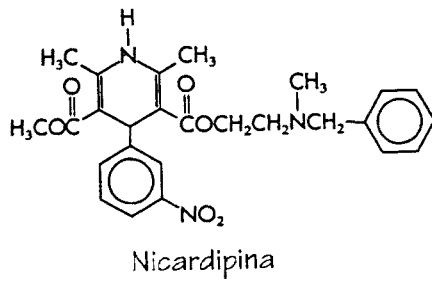
Fig. 23 - Estructura química d'alguns calciantagonistes.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>
Nifedipina	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H
Nimodipina	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H
Nitrendipina	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	NO <sub>2</sub>
Nicardipina	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	NO <sub>2</sub>



Bloquejadors dels Canals del Calci



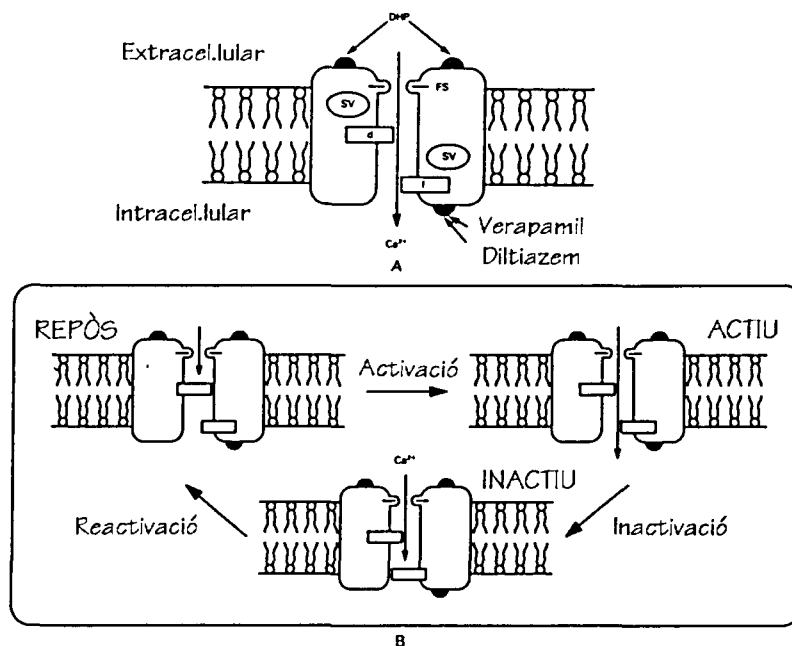
### 3.3 - Mecanisme d'acció.

Utilitzant tècniques de fixació "binding" s'ha pogut demostrar l'existència d'almenys tres locus de fixació pels antagonistes del calci en el sarcolemma de diferents teixits: un per dihidropiridines, un altre pel verapamil i un d'altre pel diltiazem. El lloc d'unió per les dihidropiridines es localitza a la superfície externa del sarcolemma, mentres que els del verapamil i diltiazem, es troben en la superfície citosòlica del canal. Figura 24. La fixació dels antagonistes del calci és estereoespecífica, saturable i reversible, existint una correlació entre la capacitat de fixació i l'activitat farmacològica de l'antagonista en aquest teixit. Tamargo i Delpón -1992-

Fig. 24 - Esquema del canal de  $Ca^{2+}$ .

A) S'assenyalen els filtres de selectivitat (FS), els sensors de voltatge (SV) i les comportes d'activació (d) i d'inactivació (f). També s'observen els punt d'unió per les dihidropiridines (DHP), verapamil i diltiazem.

B) Es mostren les transicions entre els diferents estats -repòs, actiu i inactiu- del canal de  $Ca^{2+}$



Els canals voltatge-depenents tipus L que es troben constituïts per glicoproteïnes de 250kD, presenten:

- a) filtres de selectivitat que permeten l'entrada selectiva de calci,
- b) dues comportes, una d'activació i una altra d'inactivació, i
- c) un sensor de voltatge que modul·la la cinètica de les comportes segons el nivell del potencial de membrana, de forma que la despolarització de la membrana facilita l'apertura del canal voltatge-depenent tipus L.

Segons la posició de les comportes del canal pot adoptar tres estats diferenciats: repòs, actiu-obert i inactiu. Els estats de repòs i inactiu no permeten l'entrada de calci i perquè un canal que es troba en estat inactiu s'activi novament és necessari que abans retorni a l'estat de repòs, és a dir, que es reactivi.

Tot i que els antagonistes del calci bloquegen l'entrada de calci a través dels canals voltatge-depenents tipus L, les característiques del bloqueig produït dependran de l'antagonista utilitzat.

El verapamil i el diltiazem estan ionitzats a un pH fisiològic ( $pK_a=8.5$ ), pel que han de travessar la membrana en una forma no ionitzada i un cop dins del citoplasma la forma ionitzada arriba al seu receptor a l'interior del canal, preferentment quan aquest es troba en un estat d'inactivitat. D'acord amb la hipòtesi del receptor modul·lat, s'explica perquè el bloqueig de l'entrada de calci provocat per ambdós fàrmacs augmenta marcadament a freqüències ràpides i en cèl·lules despolaritzades, és a dir, que el bloqueig és freqüència-depenent i voltatge-depenent.

Les dihidropiridines no estan ionitzades al pH fisiològic i s'uneixen al seu receptor en el canal independentment de l'estat en què es trobi el canal, tot i que la seva afinitat augmenta quan aquest es troba en estat inactiu. Per tant, el bloqueig provocat per les dihidropiridines és menys freqüència i voltatge-depenent.

En condicions normals, el potencial de membrana de les cèl·lules musculars auriculars i ventriculars i de les fibres de Purkinje és de -90mV, mentre que en els nodes sino-auricular i aurículo-ventricular, en teixits isquèmics i en fibres musculars llises vasculares aquest és d'uns -60mV. Això explica perquè els antagonistes del calci presenten més afinitat per les fibres musculars vasculares i per les cèl·lules nodals que per les cèl·lules musculars cardíques, i que puguin produir vasodilatació a concentracions en les que gairebé no es modifiqui la contractilitat cardíaca, la freqüència sinusal o la conducció aurículo-ventricular.

El bloqueig voltatge i freqüència-depenent produït pel verapamil i el diltiazem explica perquè pràcticament no deprimeixen la conducció a través del node aurículo-ventricular en pacients amb ritme sinusal, però sí que ho fan notablement en pacients amb taquicàrdia supraventricular o per reentrada intranodal. *Tamargo i Delpón -1992-*

### 3.4 - Efectes farmacològics.

#### 3.4.1 - Efectes càrdio-vasculars.

El bloqueig del flux d'entrada de calci a través dels canals voltatge-depenent tipus L hauria de reduir la freqüència i la contractilitat cardíques, deprimir la conducció aurículo-ventricular i disminuir les

resistències vasculars perifèriques i la pressió arterial. Aquests efectes s'observen en preparacions cardíaques i vasculars aïllades, però no *in vivo*. Taula VII. Aquestes diferències es deuen a que els antagonistes del calci, per la seva potent acció vasodilatadora, redueixen la pressió arterial i indueixen per via reflexe l'activació dels baroreceptors; això inhibeix el to vagal i incrementa el to  $\beta$ 1adrenèrgic cardíac. El resultat és un augment de la freqüència i la contractilitat cardíaques i de la velocitat de conducció a través del node aurículo-ventricular; és a dir, *in vivo* els efectes reflexes indirectes contrarresten i emmascaren els càrdiodepressors directes dels antagonistes del calci, pel que l'efecte hemodinàmic resultant dependrà del calciantagonista utilitzat.

Taula VII - Efectes farmacològics dels antagonistes del calci.

	Verapamil	Dihidropiridines	Diltiazem
Freqüència cardíaca			
In vitro	---	----	---
In vivo	±	+	-
Conducció AV			
In vitro	---	----	---
In vivo	---	0/+	---
Contractilitat			
In vitro	---	----	---
In vivo	--	0/-	-
Vasodilatació	---	----	--

--: depressió; +: augment; 0: sense canvi

Així, *in vitro* les dihidropiridines deprimeixen la freqüència i la contractilitat cardíaques, però *in vivo* produeixen un potent efecte vasodilatador que apareix inclús a concentracions que pràcticament no modifiquen la funció cardíaca. El resultat hemodinàmic total és que a concentracions terapèutiques predominen els efectes reflexes, pel que no

disminueixen sinó que inclús incrementen discretament la freqüència sinusal i la contractilitat, i arriben a millorar la conducció a través del node aurículo-ventricular. Aquest increment de la contractilitat, unit a la reducció de la post-càrrega, explica perquè les dihidropiridines poden augmentar el volum minut en pacients amb funció ventricular normal o discretament deprimida.

En canvi el verapamil i el diltiazem són menys vasodilatadors pel que l'augment reflexe del to simpàtic contraresta només parcialment les seves accions cardiodepressores. Per tant, a dosis terapèutiques no modifiquen o deprimeixen la freqüència, la contractilitat -el verapamil pot reduir-la-, el volum minut i la conducció aurículo-ventricular -perllonguen l'interval PR de l'ECG-.

Un altre exemple d'efecte contrari dels antagonistes del calci és la seva acció sobre la contractilitat cardíaca. Per sí mateixos deprimeixen la contractilitat; però tot i així, tant per la seva acció vasodilatadora (redueixen la post-càrrega), per la capacitat d'incrementar de forma reflexe la contractilitat, i per les seves accions antianginosa i càrdioprotectora tendeixen a millorar la contractilitat. El resultat final és que alguns antagonistes del calci -dihidropiridines- no només no deprimeixen sinó que poden inclús millorar la situació hemodinàmica en pacients amb insuficiència cardíaca lleu o moderada, especialment si aquesta està associada a cardiopatia isquèmica, angina o hipertensió. No obstant, en pacients que presenten una acusada depressió de la funció ventricular quan els reflexes simpàtics estan disminuïts -durant el tractament amb  $\beta$ -bloquejants- o quan els calciantagonistes s'administren a dosis elevades poden provocar una marcada depressió de la contractilitat i insuficiència cardíaca. Tamargo i Delpón -1992-.

### 3.4.2 - Efectes electrofisiològics.

A concentracions terapèutiques els antagonistes del calci no alteren la corrent ràpida d'entrada de sodi, pel que no modifiquen la velocitat de conducció ni el període refractari auricular, ventricular o del sistema Hiss-Purkinje, ni produeixen canvis en la durada del QRS o de l'interval QTc -QT corregit- de l'ECG. Taula VIII. Tampoc modifiquen l'automatisme normal del sistema Hiss-Purkinje. Contràriament deprimeixen el node sino-auricular i aurículo-ventricular ja que la seva despolarització depèn de l'entrada de calci, tot i que els canvis produïts depenen del fàrmac emprat.

Taula VIII - Efectes electrofisiològics dels antagonistes del calci.

	Verapamil	Dihidropiridines	Diltiazem
Paràmetres ECG			
RR	±	----	0/+
QRS	0	0	0
QTc	0	0	0
PR	+	0	+
AH	+	0	+
HV	0	0	0
Període refractari			
Auricular	0	0	0
Del node AV	++	±	+
Ventricular	0	0	0

AH - HV: Automatisme del sistema Hiss-Purkinje; -: disminució; +: augment; 0: sense canvis

A dosis terapèutiques el verapamil i el diltiazem no alteren o disminueixen la freqüència sinusal, però a dosis elevades poden provocar bradicàrdia i fins i tot asistòlia, especialment en pacients amb disfunció sinusal prèvia. Sobre el node aurículo-ventricular, el verapamil i el diltiazem perllonguen el període refractari i disminueixen la seva conducció, perllongant el PR de l'ECG; aquesta és la base de la seva utilització per

controlar la freqüència ventricular en pacients amb taquicàrdia supraventricular ràpida o amb taquicàrdies per reentrada intranodal. No obstant, en pacients amb Síndrome de Wolff-Parkinson-White el verapamil no modifica, o inclús accelera la conducció retrògrada a través de la via accessòria.

Les dihidropiridines, que incrementen per via reflexe el to simpàtic cardíac, no deprimeixen, sinó que poden inclús augmentar la freqüència sinusal i la conducció aurículo-ventricular -escurcen o no modifiquen el PR-, no manifestant les accions antiarítmiques del verapamil i del diltiazem. Ara bé tots els calciantagonistes poden, degut a la seva acció antianginosa, suprimir les arítmies ventriculars que apareixen durant les crisis d'angina d'esforç i/o repòs. *Tamargo i Delpón -1992-, Tamargo i Valenzuela -1992-*

### 3.4.3 - Efectes sobre la fibra muscular llisa vascular.

La farmacologia de la patologia vascular va dirigida a prevenir, suprimir, o restituir les obstruccions de la llum vascular, amb la finalitat d'evitar o alleugerir les lesions reversibles originades en el corresponent òrgan tributari. La patologia vascular està condicionada per:

- el tipus de vas afectat: arterial o venós,
- el factor patogènic responsable de la disfunció vascular; fenomen obstructiu o espasme funcional, i
- el tipus d'òrgan afectat: cervell, extremitats, òrgans viscerals.

*Flórez -1992-*



Des d'un punt de vista farmacològic és útil diferenciar les arteriopaties orgàniques oclusives i les vasculopaties funcionals:

- d'entre les arteriopaties orgàniques oclusives destaquen sobretot l'arteriosclerosi obliterated i l'oclusió arterial aguda per embòlia arterial, siguent menys freqüent la tromboangeïtis obliterated i d'altres arteritis.

- d'entre les vasculopaties funcionals destaquen la malaltia i la síndrome de Raynaud, l'acrocianòsi, la lívedo reticularis, l'eritema pernio i el peu de trinxera; a part hem de fer referència a la distròfia simpàtica reflexe, relacionada amb les síndromes doloroses. Les vasculopaties funcionals requereixen una terapèutica vasodilatadora que pot ser d'acció miotropa directa -antagonistes del calci- o per reducció del to constrictor adrenèrgic -bloquejants  $\alpha$ -adrenèrgis, depleccionadors adrenèrgics-. Flórez -1992-

Referent a l'acció vasodilatadora és evident que el diàmetre dels vasos arterioescleròtics rígids no pot augmentar-se per l'acció d'aquests fàrmacs. Però es pensava que la seva acció es basava en inhibir el vasoespasme que pot aparèixer en la fase inicial d'una obstrucció aguda o en facilitar l'apertura de la circulació colateral, permetent així que arribés el flux sanguini a la regió més compromesa. No obstant aquests objectius no s'aconsegueixen perquè:

- els vasodilatadors poden reduir lleugerament la pressió arterial i augmentar, en comptes de disminuir, la resistència de la circulació colateral,

- la dilatació afecte les anastomosis arterio-venoses, que limiten el flux capil.lar real, i

- l'acció vasodilatadora es realitza millor en àrees sanes, les quals roben o capten cap a elles el flux de la zona més necessitada.

En conseqüència s'entén que no s'hagi pogut demostrar de manera objectiva l'eficàcia dels vasodilatadors arterials, ni en el tractament de la malaltia vascular cerebral, ni en el de la claudicació intermitent. Tot i això encara es manté de manera important la prescripció d'aquests compostos. *Tamargo i Delpón -1992-*

Els pacients amb arterioesclerosi obliterant solen estar assintomàtics en repòs però presenten dolor al realitzar exercici -claudicació intermitent-, degut al desequilibri entre la demanda metabòlica del múscul i l'oferta del flux sanguini. Ja que el control de la circulació muscular és principalment de tipus autoregulator, poca cosa aconseguiran els fàrmacs vasodilatadors que no pugui fer l'exercici físic realitzat amb cura fins el màxim tolerable. Però si els pacients presenten lesions isquèmiques o dolor en repòs, es fa necessari incrementar el flux sanguini de la pell; en aquests casos l'acció del vasodilatador pot ser beneficiosa, però els seus resultats són ampliament imprevisibles.

La detecció objectiva de fenòmens vasculars espàstics de caràcter funcional, que contribueixen a agreujar el quadre isquèmic i a empitjorar l'evolució, justifiquen l'administració de vasodilatadors, que seran millors si es dirigeixen específicament a la circulació regional en conflicte. La probabilitat de que es puguin succeir en el temps, diferents accidents isquèmics -transitoris de la circulació cerebral-, de que en aquests aparegui un component espàstic i de que, a la llarga puguin desencadenar un infart cerebral, obren una altra possibilitat d'acció beneficiosa per a la terapèutica vasodilatadora, en particular la que mostra una major selectivitat per a la circulació cerebral. *Flórez -1992-*

En el fenomen isquèmic, d'altra banda, es desencadenen alteracions cel·lulars en les que el flux d'ions calci pot tenir un paper patogènic important. La seva influència es manifesta no només a nivell estrictament vascular, sinó també en les cèl·lules dels teixits involucrats per la isquèmia en les que el calci es pot acumular i originar fenòmens tòxics, que dificulten la recuperació i empitjoren l'evolució.

Actualment s'intenta influir sobre aquests mecanismes mitjançant l'administració d'antagonistes del calci, amb l'esperança de que redueixin no només l'espasme vascular en resposta als diversos mediadors alliberats en la zona isquèmica, sinó que dificultin també el moviment anormal del calci cap a l'interior de les cèl·lules. Flórez -1992-

Segons el seu mecanisme d'acció, els fàrmacs que s'utilitzen com vasodilatadors es classifiquen de la següent manera: Flórez -1992-

- antagonistes del calci
- bloquejants  $\alpha$ -adrenèrgics
- depleccionadors de nor-adrenalina
- estimulants  $\beta$ -adrenèrgics
- relaxants directes de la fibra muscular
- prostaglandines

A concentracions en les que pràcticament no es modifica la funció cardíaca, els calciantagonistes produeixen una potent acció vasodilatadora arterial, reduint les resistències vasculars perifèriques i la pressió arterial. Ara bé, no provoquen una vasodilatació arterial

generalitzada sinó que mostren un alt grau de selectivitat dins del territori vascular; així per exemple, indueixen vasodilatació de les artèries coronàries, músculo-esquelètiques i cerebrals a concentracions que gairebé no modifiquen el flux renal, cutani o hepàtic. Aquesta selectivitat és deguda al flux d'entrada de calci a través dels canals voltatge-depenents i l'alliberació de calci emmagatzemat intracel·lularment, que contribueixen al mecanisme d'acoblament excitació-contracció, que varia segons el territori vascular, i inclús, dins d'un mateix territori vascular.

Per tant, els antagonistes del calci seran vasodilatadors molt potents en els llits vasculars en els que el to vascular depengui predominantment de l'entrada de calci, mentre que seran poc eficaços en aquells en els que la concentració que manté el to depengui sobretot de l'alliberació de calci intracel·lular. *Tamargo i Delpón -1992-*

En les artèries de conductància -grans vasos arterials-, les contraccions induïdes per despolarització -neurògena o per potasi- no són suprimides al retirar el calci del medi o al incorporar antagonistes del calci, la qual cosa indica que es deuen exclusivament al flux d'entrada de calci a través dels canals; en canvi les contraccions induïdes per agonistes -per exemple noradrenalina, 5-hidroxitriptamina- són degudes a la mobilització de calci intracel·lular en resposta a l'acció efectora induïda per la interacció de l'agonista amb el seu receptor, i només en part a l'augment del flux d'entrada de calci a través dels canals activats per aquesta interacció.

Aleshores, com que els antagonistes del calci no inhibeixen la mobilització de calci intracel·lular, no podran inhibir les respostes vasoconstrictores induïdes en aquests vasos pels diversos agonistes presents en la

circulació; en conseqüència, l'eficàcia vasodilatadora dels antagonistes del calci en els vasos de conductància serà limitada.

En canvi, sobre els vasos coronaris i cerebrals, tant les contraccions induïdes per despolarització de membrana com les produïdes per agonistes vasoconstrictors són suprimides al retirar el calci del medi o al introduir antagonistes del calci; això indica que ambdós tipus de contraccions es deuen al flux d'entrada de calci a través dels canals voltatge-dependents L. En conseqüència, l'eficàcia vasodilatadora d'aquests fàrmacs en aquests territoris vasculars és més important.

No totes les dihidropiridines presenten igual activitat vasodilatadora, tot i pertànyer al mateix grup. Robertson i Robertson 1996 Així per exemple:

- la nimodipina té major activitat relaxadora sobre els vasos cerebrals que en d'altres territoris vasculars, i amb d'altres antagonistes del calci succeeix el contrari;
- la nicardipina presenta una major selectivitat per les artèries coronàries;
- l'amlodipina amb una acció similar a la nifedipina però d'efecte més prolongat;
- la felodipina amb una major especificitat vascular que la nifedipina i l'amlodipina;
- la isradipina on la vasodilatació que provoca no condiona un increment de la freqüència cardíaca per inhibició del node sinoauricular.

Aquesta varietat en l'espectre d'eficàcia vasodilatadora, segons l'àrea vascular que es consideri i segons la causa patogènica implicada en

l'espasme vascular patològic, s'explica perquè existeixen grans variacions en la densitat dels canals voltatge depenents tipus L segons l'àrea vascular, en la seva participació real a la resposta contràctil i, finalment, en l'afinitat de cada un dels antagonistes del calci per aquests canals.

L'acció vasodilatadora selectiva té nombroses conseqüències d'extraordinari interès terapèutic. Per això els antagonistes del calci han aconseguit un lloc eminent en:

- la terapèutica de la hipertensió arterial gràcies a la reducció de les resistències vasculars perifèriques,
- el tractament de l'angina de pit i la miocardiopatia isquèmica per la reducció del consum miocàrdic d'oxigen i l'increment del flux coronari,
- les situacions caracteritzades per la vasoconstricció cerebral - ictus i estats post-ictals, migranyes-,
- la insuficiència cardíaca que respon a la reducció de la post-càrrega, i
- espasmes arterials d'origen divers, com per exemple la malaltia de Raynaud.

En cada una d'aquestes situacions clíniques, el conjunt de les accions dels antagonistes del calci els dota d'un perfil individualitzat davant dels altres fàrmacs actius en aquesta situació clínica. Taula IX. Tamargo i Delpón -

1992-

Taula IX - Alguns efectes càrdio-vasculars relacionats amb els bloquejadors dels canals del calci.

Nom genèric	Vasodilatació -flux coronari-	Supressió de la contractilitat cardíaca	Supressió de l'automaticitat -node SA-	Supressió de la conducció -node AV-
Amlodipina	NC	NC	NC	NC
Bepridil	NC	NC	NC	NC
Diltiazem	3	2	5	4
Felodipina	NC	NC	NC	NC
Iseradipina	NC	NC	NC	NC
Nicardipina	5	0	1	0
Nifedipina	5	1	1	0
Nimodipina	5	1	1	0
Verapamil	4	4	5	5

Els efectes càrdio-vasculars es classifiquen des d'un efecte nul -0- fins al seu efecte màxim -5-.  
NC, no classificat; SA, Sinoauricular; AV, Aurículo-ventricular.

El bepridil -un éter diarilaminopropilamina- redueix la pressió arterial i la freqüència cardíaca en subjectes afectes d'angina estable d'esforç. També incrementa el rendiment del ventricle esquerre, però els seus efectes colaterals -de bloqueig aurículo/ventricular- poden originar transtors greus del ritme cardíac. Degut a aquesta i a altres efectes indesitjables - agranulocitosi, ...- aquest fàrmac es reserva als pacients refractaris a tots els altres tractaments, mèdics i quirúrgics. Robertson i Robertson 1996

#### 3.4.4 - Accions renals.

Els efectes vasculars renals dels antagonistes del calci depenen del to vascular previ. En condicions basals, quan el to vascular renal és normal, els seus efectes són mínims, però si les resistències renals augmenten, els calciantagonistes incrementen el flux renal i la velocitat de filtració glomerular. A més a més, l'augment de la filtració glomerular supera l'increment del flux renal, això indica que produeixen una vasodilatació

selectiva de l'arteriola glomerular aferent i que gairebé no modifiquen la resistència de l'arteriola eferent.

Els antagonistes del calci exerceixen a més a més un efecte diurètic i natriurètic; aquest fet, unit a que no incrementen el to simpàtic ni l'activitat del sistema renina-angiotensina-aldosterona explicaria perquè a diferència d'altres vasodilatadors (hidralazina, minoxidil), el tractament crònic amb aquests calciantagonistes no s'acompanya de retenció hidrosalina ni d'augment de pes. Aquest efecte natriurètic explica també perquè, a diferència d'altres antihipertensius, l'eficàcia dels antagonistes del calci no disminueix quan s'ingereix una dieta rica en sodi; això podria deure's a que l'augment de sodi augmenta els locus de fixació dels antagonistes.

L'efecte natriurètic no es deu a canvis en la velocitat de filtració glomerular o en el flux renal, ni a la inhibició de l'alliberació de renina, ni està mediat per l'alliberació de prostaglandines.

Així aquest efecte és el resultat :

- d'un efecte directe renal que suprimeix la reabsorció de sodi en el túbul proximal de la nefrona i
- d'una inhibició del to simpàtic renal, ja que són capaços de prevenir la reducció del flux renal i de la filtració glomerular induïda per amines  $\alpha$ -adrenèrgiques. Tamargo i Delpón -1992-



### 3.4.5 - Efectes sobre la musculatura llisa no vascular.

Ja que el calci és l'ió responsable de l'acoblament excitació-contracció de la musculatura llisa, els antagonistes del calci produeixen un efecte espasmolític generalitzat digestiu, bronquial, biliar, ureteral i uterí. Aquesta és la base de les seves aplicacions no cardiovasculars. *Tamargo i Delpón -1992-*

### 3.4.6 - Acció citoprotectora

L'augment patològic de la concentració de calci intracel.lular és una de les causes que originen la necrosi cel.lular; per això s'han utilitzat els antagonistes del calci, en un intent de protegir els teixits dels efectes lesius que la isquèmia produeix: acció citoprotectora. Els òrgans en els que s'ha estudiat aquesta acció amb més intensitat han estat el cor i el cervell.

En el miocardi la disminució aguda del flux coronari produeix una ràpida disminució en els nivells intracel.lulars d'ATP i creatinfosfat, i un augment de la concentració de calci intracel.lular. Aquest augment activa:

- diverses proteases i fosfolipases que alteren la integritat del sarcolemma augmentant la seva permeabilitat al calci, i
  
- diverses ATP-ases mitocondrials que alhora condueixen a una major reducció dels nivells cel.lulars d'ATP i a un acúmulo patològic de calci en la mitocondria. Aquest cercle viciós condueix indefectiblement a una pèrdua de la integritat estructural de la membrana i a la mort cel.lular (infart).

D'altra banda, durant la isquèmia augmenta la concentració extracel·lular de potasi, la qual cosa despolaritza la membrana i activa els canals voltatge-depenents L de la cèl·lula cardíaca i de les cèl·lules llises vasculares; el resultat és el d'una major vasoconstricció coronària que redueix el flux sanguini coronari i incrementa la isquèmia miocàrdica.

Els antagonistes del calci exerceixen la seva acció cardioprotectora per:

- augmentar el flux coronari i suprimir els quadres de vasoespasme coronari,
- reduir les demandes miocàrdiques d'oxígen, i
- reduir el flux d'entrada de calci a través dels canals voltatge-depenent L.

No obstant, i tot i la seva efectivitat per reduir l'àrea d'infart en models experimentals, els assaigs clínics de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmia han demostrat que aquests fàrmacs no només no redueixen la incidència de reinfart sinó que inclús poden augmentar-la. Aquesta falta d'efectivitat suggereix que durant la isquèmia el calci penetra en la cèl·lula no només a través dels canals voltatge-depenents tipus L, sinó que també ho faria a través d'altres mecanismes que no són bloquejats pels antagonistes del calci -per exemple canals tipus T o intercanvi Na/Ca-.

*Tamargo i Delpón -1992-*

Aquesta ambigüitat ha estat igualment observada en els resultats obtinguts per l'infart cerebral agut.

### 3.4.7 - Acció antiateroscleròtica.

En models experimentals d'animals els antagonistes del calci reverteixen lesions ateroscleròtiques independentment dels nivells de pressió arterial o de colesterol plasmàtic; aquesta acció s'associa a una reducció dels nivells de calci i colesterol en la paret vascular. En pacients amb lesions ateroscleròtiques coronàries, són capaços de retrassar el desenvolupament de noves lesions, però no modifiquen la progressió de les antigues. *Tamargo i Delpón -1992-*

### 3.4.8/ Efectes sobre el sistema nerviós central.

Tot i l'abundància de locus de fixació per les dihidropiridines que es detecten en el SNC, els antagonistes del calci no alteren les funcions nervioses centrals dels pacients que reben aquests fàrmacs a les dosis habituals. Les neurones posseeixen canals voltatge-dependents L, però aquests es troben principalment en el soma neuronal, i no en la terminació, i per tant no estan implicats en l'alliberació de neurotransmissors.

És possible que l'entrada de calci a les neurones a través dels canals voltatge dependents L tingui lloc en situacions especials, que exigeixin fortes despolaritzacions o que requereixin l'entrada de grans quantitats de calci. S'està estudiant l'acció d'aquests fàrmacs (en concret els més lipòfils que penetren millor la barrera hemato-encefàlica) en situacions degeneratives cròniques i involutives, en estats irritatius -algunes crisis epilèptiques- en les que potser tingui un paper l'entrada de calci per aquests canals. *Tamargo i Delpón -1992-*

Existeix un procés fisiològic pel que la neurona envelleix paulatinament, amb una cronologia més o menys previsible, i existeixen processos patològics que provoquen la lesió neuronal de manera més ràpida, en ocasions fulminant, com la hipòxia i la isquèmia, el traumatisme o el dipòsit de substàncies neurotòxiques (per exemple la proteïna  $\beta$ -amiloide en la malaltia d'Alzheimer). Aquesta heterogeneïtat de causes determina diferents mecanismes patogènics que alteren la funció neuronal i que poden acabar amb la mort cel·lular. Inclús si analitzem les conseqüències cel·lulars de la isquèmia cerebral, aquestes són diferents segons es tracti d'una isquèmia passatgera, prolongada o permanent, i segons sigui el moment i intensitat de la reperfusió sanguínia.

La formació i l'alliberació de mediadors i substàncies actives, el seu acúmulo fins arribar a concentracions tòxiques, pot variar notablement depenent de les circumstàncies; igualment, la capacitat d'adaptació o el desenvolupament de tolerància de la neurona davant de l'agressió variarà segons la intensitat i la forma aguda o crònica en què aquesta es presenti. *Flórez -1992-*

Tot i la varietat patogènica, es creu que poden haver-hi processos crítics comuns que es posin en marxa independentment del tipus d'agent lesiu i que, en darrer terme, poden ser els responsables finals de la disfunció neuronal. Si això fos cert resultaria més assequible trobar mètodes per tal de contrarestar o impedir el desenvolupament d'aquests processos.

En l'actualitat es considera la importància de la mobilització, l'acúmulo i penetració de calci en les neurones, processos que es consideren responsables importants i constants en la disfunció i mort neuronals, sigui quin sigui el mecanisme desencadenant de la lesió. Lògicament, el

traumatisme, la isquèmia trombòtica, els agents neurotòxics, l'evolució natural de l'envelliment, provocaran una cadena d'aconteixements diferents, però sempre entrarà en joc en algun nivell de la cadena, la hipertrofia del sistema calci-depenent. Les causes d'aquest augment en la penetració de calci poden ser varies: una lesió en la membrana neuronal que alteri la seva funció i, conseqüentment, s'alteri la capacitat filtradora dels seus canals; l'acúmulo de potasi amb un increment de la despolarització i activació dels canals de calci voltatge-depenents; la hiperfunció de sistemes excitadors de neurotransmissió que, mitjançant l'alliberació sostinguda de glutamat, activarien exageradament els receptors glutamèrgics, provocant un fort increment en l'entrada de calci convertint-se en una activació de caràcter tòxic. L'acúmulo de calci citosòlic provoca un increment de la lipòlisi i proteòlisi, amb una activació exagerada de proteïnases i la consegüent activació de determinants modificacions cel·lulars.

En conseqüència una part de l'estratègia farmacològica desenvolupada per a millorar la recuperació neuronal i contrarrestar l'acció lesiva ha anat dirigida a comprovar l'eficàcia de fàrmacs que:

- interfereixin en la penetració de calci, en particular sobre els canals voltatge-depenents, i
- reduir l'activitat desenvolupada sobre els receptors glutamat -que es comporten com un transmissor excitador i la seva activitat és crítica en la transmissió nerviosa-.

Segons l'exposat podem deduir que ens situem en un terreny incert, en el que la innovació farmacològica i els intents terapèutics s'han de sotmetre a una valoració crítica i constant. L'eina farmacològica que

actualment tenim per tal de detenir o reduir l'entrada massiva de calci és l'ús dels antagonistes del calci. Els més emprats en la terapèutica de les lesions del sistema nerviós -inclòs l'envelliment neuronal- són la nimodipina i la flunarizina.

La nimodipina és una dihidropiridina que es caracteritza per la seva alta liposolubilitat, la seva elevada afinitat pels vasos cerebrals i pels canals de calci tipus L neuronals. Figura 25.

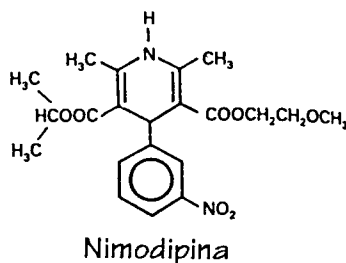


Fig. 25 - Nimodipina

Els canals tipus L no semblen exercir una funció fonamental en l'activació basal de la neurona, inclosa la neurotransmissió, sent escassos els efectes que les dihidropiridines exerceixen sobre les funcions bassals del SNC, tot i l'elevat nombre de llocs de fixació per les dihidropiridines existents en el cervell. En canvi, possiblement desenvolupin un paper més important en situacions en les que s'exigeixi una major velocitat en el recanvi de calci, com pot ocórrer en períodes en els que la neurona està seguint sotmesa a forces perturbadores (crisis, isquèmia, etc). És possible que en aquestes circumstàncies hi hagi un augment en la disponibilitat de canals tipus L que permetin una entrada major de calci -donades les possibilitats del seu comportament electrocinètic-; però el que inicialment apareix com factor protecto-conservador, en excés pot convertir-se en un factor lesiu, d'aquí que el bloqueig de l'entrada del calci per aquests canals pugui exercir una acció beneficosa sobre la recuperació neuronal. També en

l'envelliment pot haver-hi una disfunció en l'homeostasi del calci, augmentant la seva penetració per aquests canals. Flórez -1992-

La nimodipina demostra exercir una serie d'efectes neurològics que, tot i que per ells mateixos no són gens espectaculars, han constituït un punt de partida per continuar la seva recerca. En assaigs experimentals la nimodipina demostra certa activitat anticonvulsivament, facilita la recuperació post-anòxica del nervi perifèric i, inclús, administrant-la crònicament pot retardar en nervis perifèrics l'involució histològica pròpia de l'edat. En models psicofarmacològics la nimodipina afavoreix en animals vells l'adquisició de determinades conductes que poden anar associades a l'aprenentatge. En la clínica humana, accelera la recuperació neurològica després d'accidents isquèmics cerebro-vasculars en independència de l'acció vasodilatadora que pogui exercir.

En conseqüència la utilització clínica de la nimodipina deriva de les seves dues accions fonamentals: el bloqueig de l'entrada de calci, en determinades circumstàncies, en la neurona i la vasodilatació arterial que produeix com a conseqüència del bloqueig de fibra muscular llisa arteriolar. Aquesta vasodilatació, a més a més, s'aprecia notablement en la circulació cerebral.

La nimodipina s'utilitza en les següents circumstàncies clíniques:

- la isquèmia secundària a hemorràgies subaracnoidals, la dosi inicial de nimodipina és de 0.7mg/Kg, seguida de 0.35 mg/Kg cada 4h durant alguns dies,
- prevenció i control d'atacs isquèmics transitoris, a la dosi de 90-120mg/dia de nimodipina o 60-80mg/dia de nicardipina, repartits en 3-4 dosis

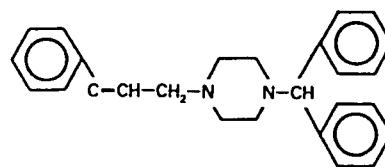
- recuperació de la isquèmia secundària a la trombosi cerebral, en la que s'arriba a detectar un increment del flux en la pròpia àrea isquèmica, i
- prevenció d'atacs de migranya i cefalea en "acúmuls": la dosi de nimodipina és de 120mg/dia i la nicardipina de 40-60mg/dia; la incidència d'aquestes cefalees disminueix en un 70%; desapareixent en primer lloc els prodroms de la migranya clàssica i, després, la incidència de cefalees.

Com a reaccions adverses s'han descrit fenòmens d'intolerància gàstrica, mareig, envermelliment facial, cefalea, hipotensió, palpitations.

S'han descrit algunes accions psicotropes (ansiolítics i antidepressives), però en qualsevol cas la seva acció és molt moderada i inconstant.

La flunarizina és el derivat bifuorat de la cinarizina, i és una piperazina que posseeix propietats antihistamíniques. Figura 26. A la seva acció antihistamínica s'hi ha de sumar la seva capacitat per bloquejar l'entrada de calci a l'interior de la cel.lula, encara que sembla fer-ho per mecanismes diferents a les dihidropiridines.

Fig. 26 - Cinarizina



Cinarizina

En determinats models cel.lulars s'ha comprovat que la flunarizina bloqueja els canals del calci tipus T. En conseqüència produeix una vasodilatació arterial, i administrada d'una forma profilàctica en models experimentals afectes per una hipòxia cerebral, redueix alguns símptomes. Aquest fet podria interpretar-se com una acció protectora davant l'efecte lesiu del calci.



### 3.4.9 - Altres accions.

A dosis altes, els antagonistes del calci produeixen accions que no guarden relació amb la seva capacitat per bloquejar els canals voltatge-dependents L. El verapamil i el diltiazem poden inhibir la corrent ràpida d'entrada de sodi o la sortida de potasi; poden també bloquejar receptors  $\alpha$ -adrenèrgics, muscarínics i opioidids. *Tamargo i Delpón -1992-*

Els ions calci tenen un paper primordial en la facilitació dels processos d'activació, agregació i secreció plaquetària. Els estímuls plaquetaris faciliten la penetració de calci des de l'exterior, i activen processos com les fosfolipases C i A2, que alhora i a través de determinats productes intermediaris faciliten encara més la mobilització de calci.

Els mecanismes pro-agregants calci-dependents es troben regulats a diferents nivells, com passa en d'altres cèl·lules, per mecanismes dependents de l'AMPc intracel·lular que es troba associat a la membrana plaquetària i a les del sistema tubular dens, on requereix magnesi per la seva activació. L'AMPc és capaç de regular tant la concentració de calci lliure en les plaquetes com la seva acció activadora sobre diverses proteïnes.

A través de la proteïncinasa l'AMPc-dependent és capaç de: *Flórez -1992-*

- facilitar la sortida de calci fora de la plaqueta mitjançant l'activació de fosfatases calci-dependents,
- fosforilar proteïnes situades en membranes intraplaquetàries i augmentar així la seva afinitat pel calci, desplaçant-lo del citoplasma,
- inhibir o controlar l'activitat de la fosfolipasa C, i
- inhibir l'alliberació d'àcid araquidònic a partir dels fosfolípids, reduint així la producció de tromboxà A2.

*In vitro* els calciantagonistes inhibeixen l'agregació plaquetària induïda per ADP o col.làgena, l'alliberació dels factors plaquetaris i la síntesi de tromboxà A<sub>2</sub>, a la vegada que augmenta l'alliberació de prostaglandines PGI<sub>2</sub>. No obstant, les plaquetes no tenen canals voltatge-depenents tipus L, pel que la seva acció antiagregant no seria conseqüència del bloqueig de l'entrada de calci, sinó més aviat d'una acció intracel.lular. *In vivo* semblen potenciar l'acció antiagregant de l'àcid acetilsalicílic i del dipiridamol, però es desconeix el seu mecanisme. Tamargo i Delpón -1992-, Flórez -1992-

### 3.5 - Característiques farmacocinètiques.

Els antagonistes del calci s'absorbeixen molt bé per via oral, aconseguint concentracions plasmàtiques màximes després de 30-120 minuts; per aquesta via pateixen un important efecte de primer pas hepàtic, pel que la seva biodisponibilitat és baixa (<40%), sent necessàries dosis molt més grans per via oral que parenteral. Taula X. El verapamil pateix el major efecte de primer pas, però en tractaments crònics la seva biodisponibilitat, la seva concentració plasmàtica i el seu temps de vida mitja augmenten, tot això suggereix que el sistema de biotransformació hepàtica se satura.

S'uneixen en una elevada proporció (<90%) a proteïnes plasmàtiques (albúmina i  $\alpha$ -glicoproteïna àcida); la lidocaïna, la disopiramida, el propranolol i el diazepam desplacen el verapamil d'aquesta unió, potenciant els seus efectes. Els calciantagonistes es distribueixen àmpliament i travessen tant la barrera hemato-encefàlica com la placenta. La gairebé totalitat de la dosi administrada es biotransforma en el fetge, formant-se en el cas del verapamil i el diltiazem metabolits actius -norverapamil i

desacetildiltiazem-, mentres que les dihidropiridines es biotransformen amb metabolits inactius. La seva semivida d'eliminació augmenta de 4-6h fins a 14h en cirròtics o en pacients amb insuficiència cardíaca o hepàtica, pel que en tots ells s'ha de reduir la dosi administrada; aquesta indicació també és vàlida per la gent gran i en els pacients que prenen cimetidina, ja que en ambdós casos el sistema microsomal i el flux hepàtic es troben reduïts.

Taula X - Característiques farmacocinètiques dels antagonistes del calci.

Fàrmac	Biodisponi- bilitat (%)	Semivida (h)	Vd (l/Kg)	Fr (%)	Unió a proteïnes (%)	Rang terapèutic (ng/ml)
Diltiazem	41	5.1	4.5	4	98	50-300
Nifedipina	50	1.8	1.3	2	97	30-120
Verapamil	25	4.1	4.4	5	93	80-400
Nicardipina	30	5-7	1.2	0	98	20-200
Nimodipina	8	2.7	1.9	1	98	80
Nisoldipina	8	11.3	3.5	0	99	1-4
Nitrendipina	65	6.3	5.4	0	98	4-40
Felodipina	16	11.4	9.7	1	99	5-40
Amlodipina	65	40.0	20	0	95	2-12
Isradipina	20	8.0	4.0	4	96	10

Vd: Volum de distribució; Fr: Fracció de fàrmac eliminada sense biotransformar per via renal.

La vida mitja del verapamil augmenta en pacients amb fibrilació auricular crònica, el que és atribuïble a la disminució del volum/minut i del flux sanguini hepàtic que presenten. La nifedipina i altres dihidropiridines s'oxiden a l'exposició lumínica, havent-se de protegir d'ella quan l'administrem per via i.v. La curta semivida dels primers preparats dificultava el seguiment del tractament per part del pacient. Aquest problema s'ha solucionat emprant fórmules retardades de nifedipina, verapamil i diltiazem, o calciantagonistes amb mitja vida elevada (amlodipina) que permeten l'administració del fàrmac un cop al dia. Tamargo i

### 3.6 - Reaccions adverses.

Es poden predir a partir dels seus efectes farmacològics. Així, durant el tractament poden aparèixer efectes indesitjables:

- *bucals*: engrandiment gingival (dihidropiridines, verapamil i diltiazem) en diferents proporcions.
- *gastrointestinals*: nàusees, vòmits, gastràlgies (nifedipina), restrenyiment (verapamil) o diarrea (nifedipina);
- *nerviosos*: sedació, depressió, parestèsies dels dits, mareig, i
- *cardíacs*: per la seva acció càrdio-depressora poden produir bradicardia, bloqueig aurículo-ventricular, disfunció sinusal i insuficiència cardíaca; aquests efectes són més freqüents en el verapamil i diltiazem que amb les dihidropiridines.
- *vasodilatadora*: eritema cutani, mareig, cefalea, vertigen, fogots, congestió nasal, palpitations, hipotensió, fatiga i edema pretibial; aquests efectes són més freqüents en les dihidropiridines, tot i que la seva incidència acostuma a disminuir al llarg del tractament.

L'edema pretibial pot aparèixer fins al 20% dels pacients i no respon al tractament amb diurètics. Aquest quadre és degut a que la reducció de la pressió arterial produeix dilatació de les arterioles precapil.lars de resistència i vasoconstricció reflexe post-capil.lar, tot plegat augmenta la pressió hidrostàtica capil.lar facilitant l'extravasació de líquid i l'aparició d'edema.

El verapamil i el diltiazem estan contraindicats en pacients amb bradicàrdia, bloqueig aurículo-ventricular de grau II-III, malaltia del si, hipotensió -pressió arterial sistòlica <90mmHg-, disfunció ventricular -

fracció d'ejecció <40%- i infart recent. El verapamil facilita la conducció a través de la via accessòria retrògrada, pel que podria augmentar la freqüència ventricular en pacients amb flutter o fibrilació auricular associada a la síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Alguns fàrmacs (nifedipina) produeixen alteracions teratògenes en animals de laboratori, pel que s'evitarà el seu ús en la hipertensió arterial de l'embarassada. *Tamargo i Delpón -1992-*

### 3.7 - Interaccions farmacològiques.

Ja que els antagonistes del calci s'utilitzen en múltiples processos cardiovasculars, no és estrany l'aparició d'interaccions importants amb d'altres fàrmacs cardío-actius. *Tamargo i Delpón -1992-*

#### 3.7.1/ Interaccions farmacocinètiques.

Dels antagonistes del calci el verapamil és el que presenta nombroses interaccions a nivell farmacocinètic:

- incrementa en un 35-70% els nivells de digoxina, tant per reduir el seu aclariment renal i extrarenal com per disminuir el seu volum de distribució. Tot i que en la majoria dels pacients aquest augment no comporta una major incidència d'intoxicació digitàlica es recomana reduir en un 50% la dosi de digoxina en gent gran i en pacients amb insuficiència renal que reben verapamil o bé substituir-lo per d'altres calciantagonistes.
- redueix l'efecte de primer pas hepàtic que pateixen el metoprolol i el propranolol i els desplaça de la seva unió a proteïnes plasmàtiques, augmentant els seus nivells plasmàtics; resultats idèntics s'han obtingut amb l'associació de diltiazem i propranolol.

- augmenta els nivells plasmàtics de teofilina i carbamazepina, i disminueix els del liti.

La *nifedipina* augmenta els nivells plasmàtics de quinidina -alcaloïde cardíodepressor- i de fenitoïna, tant per desplaçar-les de la seva unió a proteïnes plasmàtiques com per inhibir la seva biotransformació.

La *cimetidina* que redueix el flux sanguini hepàtic i inhibeix el sistema microsomal hepàtic, disminueix la velocitat d'aclariment hepàtic dels bloquejadors dels canals del calci, pel que incrementa els seus nivells plasmàtics i perllonga la seva mitja vida.

### 3.7.2 - Interaccions farmacodinàmiques.

El verapamil i el diltiazem:

- potencien l'efecte inotròpic negatiu de la disopiramida, la quinidina i els  $\beta$ -bloquejants,
- deprimeixen la conducció aurículo ventricular produïda pels digitàlics i els  $\beta$ -bloquejants.

L'associació d'antagonistes del calci amb  $\beta$ -bloquejants sembla contraindicada "a priori", ja que si bé es potencia l'acció antianginosa que cada grup posseeix, també augmenta la incidència d'efectes indesitjables cardío-vasculars -depressió de la contractilitat, dísnea, insuficiència cardíaca, bloqueig aurículo-ventricular, hipotensió-. A més a més els  $\beta$ -bloquejants suprimeixen la compensació simpàtico-reflexe produïda com a

resposta a l'acció vasodilatadora dels calciantagonistes, desemmascarant els seus efectes inotròpics i cronotròpics negatius.

L'associació de  $\beta$ -bloquejants amb verapamil està contraindicada en pacients amb baixa fracció d'ejecció (<40%) o en alteracions previes de la conducció aurículo-ventricular; l'associació de verapamil i  $\beta$ -bloquejants facilita l'aparició de bradicardia, depressió de la contractilitat i hipotensió.

### 3.8 - Aplicacions terapèutiques.

Són molt nombroses degut a l'abundant participació del flux de calci a través dels canals voltatge-depenent tipus L en diverses funcions fisiològiques i situacions fisio-patològiques. Degut a aquesta diversitat, les seves aplicacions concretes queden recollides a la Taula XI.

#### 3.8.1 - Aplicacions cardiovasculars.

Són molt utilitzats en el tractament de la hipertensió arterial, en algunes arítmies cardíques, en la isquèmia miocàrdica, en la insuficiència cardíaca -per la seva acció vasodilatadora-, en la miocardiopatia hipertròfica, en alguns casos d'hipertensió pulmonar primària, i en la malaltia de Raynaud. Taula XI.

Taula XI - Indicacions clíniques dels antagonistes del calci.

1 - Aplicacions cardíco-vasculars

Hipertensió arterial  
Cardiopatia isquèmica  
Arítmies cardíques  
Insuficiència cardíaca  
Hipertensió pulmonar primària  
Processos cerebro-vasculars  
- vasoespasme cerebral  
- ictus agut isquèmic  
- profilaxis de la migranya clàssica  
Malaltia de Raynaud  
Miocardiopatia hipertròfica  
Nefroprotecció

2 - Aplicacions no cardíco-vasculars

Digestives  
acalàsia  
espasmes digestius  
Ginecològiques  
part prematur  
dismenorrea  
Urològiques  
incontinència urinària  
bufeta irritable  
enuresi nocturna

■ Hipertensió Arterial

Els calciantagonistes són fàrmacs de primer nivell en el tractament de la hipertensió. Són molt útils en la hipertensió lleu o moderada que cursa amb renina baixa i en la que no respon o bé està contraindicada l'administració de diurètics o  $\beta$ -bloquejants. Són d'elecció en la hipertensió associada a cardiopatia isquèmica, encefalopatia hipertensiva, accidents cerebrovasculars, migranya, vasculopaties perifèriques, taquicàrdies supraventriculars o miocardiopatia hipertròfica. Taula XII.



Taula XII - Dosificació dels antagonistes del calci en la hipertensió arterial.

Fàrmac	Dosi	
	Inicial (mg)	Manteniment (mg)
Diltiazem retard	(30-60) 2 al dia	(60-120) 2 al dia
Isradipina	(2.5) 2 al dia	
Nicardipina	(20) 3 al dia	(20-40) 3 al dia
Nifedipina retard	(30-60) 1 al dia	(60-120) 1 al dia
Nitrendipina	(10) 1 al dia	(10-20) 1 al dia
Verapamil retard		(120-240) 1/2 al dia

A diferència d'altres vasodilatadors, no produeixen retenció hidrosalina, depressió, hipotensió postural o broncoconstricció, no agreujen vasculopaties perifèriques ni produeixen canvis de l'esfera sexual i no alteren la tolerància a la glucosa ni als nivells plasmàtics d'àcid úric, triglicèrids ni de LDL-colesterol. Redueixen la hipertròfia cardíaca i, en tractaments crònics sembla que exerceixen un efecte protector de les lesions tissulars cardíques, cerebrals i renals, possiblement per inhibir l'acumulació patològica de calci intracel·lular.

Referent a les reaccions adverses i en relació a la hipertensió i la consegüent patologia cardiovascular concomitant d'alguns pacients cal tenir en compte que: Flórez -1992-

- la nifedipina pot ser causant de palpitations i cefalees,
- s'haurà de vigilar l'acció del verapamil sobre el ritme cardíac i la funció contràctil,
- el verapamil augmenta els nivells de digoxina degut a que inhibeix la seva eliminació,
- l'associació amb  $\beta$ -bloquejants, és molt més perillosa en el cas del verapamil que en el de les dihidropiridines.
- l'edema maleolar que en ocasions poden causar aquests fàrmacs, no s'ha de confondre amb els edemes secundaris a la retenció hidrosalina. En el primer cas l'edema desapareix al suspendre o bé disminuir la medicació.

### ■ *Cardiopatia isquèmica*

L'acció antianginosa dels calciantagonistes està directament relacionada amb la seva capacitat de bloquejar l'entrada de calci -a través dels canals de calci voltatge-depenents tipus L- a les cèl·lules cardíaques i a les de la musculatura llisa vascular, coronària i sistèmica.

Aquest grup de fàrmacs està format per un elevat nombre de compostos, però tan sols alguns d'ells són utilitzats com antianginosos. D'entre aquests es troben diferents dihidropiridines -nifedipina, nicardipina, nisoldipina-, el verapamil, i el diltiazem; que exerceixen una acció vasodilatadora que afecta més a les artèries que a les venes, pel que no augmenta la capacítancia venosa ni tampoc redueixen el retorn cardíac. En canvi produeixen una vasodilatació arterial coronària, fonamentalment quan existeix un vasoespasme espontani o desencadenat per diversos factors, afavorint la redistribució del flux cap a les zones isquèmiques. Tots aquests efectes permeten un major aport d'oxigen al miocardi.

D'altra banda, els antagonistes del calci produeixen una vasodilatació d'artèries i arterioles perifèriques -que redueix la post-càrrega- i una reducció de la freqüència i, en menor grau, de la contractilitat cardíaca -això disminueix el treball cardíac i augmenta el temps de perfusió coronària-. La reducció de la post-càrrega i el treball cardíac redueixen la demanda d'oxigen per part del miocardi.

Els antagonistes del calci són els fàrmacs d'elecció en la profilaxi a llarg plaç de l'angina de repòs, concretament en l'angina variable. En aquests pacients es pot arribar a reduir la freqüència dels atacs anginosos, disminuir les necessitats de nitroglicerina i evitar l'espasme coronari induït pel fred. En general és necessari utilitzar les dosis màximes tolerables, i en alguns pacients pot ser necessari associar un nitrat. Taula XIII.

També són eficaços en el tractament preventiu a llarg termini de l'angina d'esforç. En general s'utilitzen en pacients que no toleren nitrats ni  $\beta$ -bloquejants o en els que no s'aconsegueix un control adequat de les crisis amb aquests fàrmacs. En els pacients afectes d'aquest darrer tipus d'angina, els antagonistes del calci poden associar-se a nitrats i  $\beta$ -bloquejants. *Baeyens -1992-*

Taula XIII - Dosificació dels antagonistes del calci en l'angina de pit.

Fàrmac	Dosi
Diltiazem	60 mg/8h
Diltiazem retard	120 mg/12h
Nicardipina	20 mg/8h
Nifedipina	10-20 mg/8h
Nifedipina retard	20 mg/12h
Verapamil	80-120 mg /8h

En l'angina variant són necessàries les dosis màximes del rang proposat

Ja que els nitrats redueixen fonamentalment la precàrrega i els antagonistes del calci la postcàrrega, la seva associació permet una major reducció de la demanda miocàrdica d'oxigen que en cada un d'ells per separat. La utilització conjunta de dihidropiridines i nitrats és útil en pacients anginosos amb insuficiència cardíaca, bloqueig aurículo-ventricular o malaltia del si auricular, ja que en aquests l'ús de verapamil, diltiazem o  $\beta$ -bloquejants està contraindicat. No obstant, amb aquesta associació pot aparèixer una excessiva hipotensió que és contraproductiu i que s'ha d'evitar.

Existeix certa controvèrsia sobre la utilitat de l'associació d'antagonistes del calci i  $\beta$ -bloquejants en pacients amb angina d'esforç, doncs és difícil identificar "a priori" els pacients que obtindran una millora

addicional. En qualsevol cas, s'accepta que l'ús conjunt d'aquests fàrmacs hauria d'evitar-se en pacients amb alteracions del sistema de conducció o amb insuficiència cardíaca. A més a més, el verapamil probablement no hauria d'associar-se a  $\beta$ -bloquejants, ja que existeix un risc elevat de depressió excessiva del cronotropisme i de l'inotropisme cardíacs. Quan s'associïn diltiazem o dihidropiridines és precís individualitzar el tractament i controlar adequadament el pacient. *Needleman i col.l. -1986-*

En l'infart agut de miocardi, els antagonistes del calci són incapaços de reduir la mortalitat i ni la morbiditat tant si s'administren immediatament després de l'infart com si es manté la seva administració a llarg termini. És important destacar la necessitat d'anar reduint paulatinament les dosis en pacients amb angina greu, ja que la supressió brusca del tractament pot desencadenar una resposta de rebot, amb un augment del nombre de crisis anginoses.

#### ■ Arítmia cardíaca

El verapamil és el fàrmac d'elecció en la profilaxi i el tractament de la taquicàrdia supraventricular per reentrada intranodal, així com per controlar la freqüència ventricular en pacients amb taquicàrdia supraventricular paroxística, flutter i fibrilació auricular. No són molt efectius davant les arítmies ventriculars; no obstant, degut a les seves accions antianginoses poden suprimir les arítmies ventriculars que apareixen en pacients amb història de cardiopatia isquèmica. *Tamargo i Valenzuela -1992-*

El verapamil s'administra per via oral, a la dosi de 60-120 mg/6h. Per via i.v. s'administra 5mg en 3-5 minuts (0.075mg/Kg), podent-se repetir la

dosi als 10 minuts. El diltiazem s'utilitza per via oral a la dosi de 60-90mg/6h. Aquestes dosis s'han de reduir en la gent gran.

#### ■ Malaltia de Raynaud

En la malaltia de Raynaud els antagonistes del calci supprimeixen o redueixen la freqüència i intensitat del vasoespasme digital, milloren els símptomes i acceleren la cicatrització de les úlceres digitals. Actualment se'ls considera fàrmacs d'elecció i la seva eficàcia és major en la malaltia d'origen idiopàtic que en d'altres formes associades a col.lagenosis (fenomen de Raynaud), probablement perquè en aquestes la gravetat del vasoespasme i la presència de lesions fixes de les arteries digitals podrien contrarrestar la vasodilatació induïda per l'antagonista del calci, això no succeeix en els pacients amb la malaltia de Raynaud. Tot i que la major experiència obtinguda ha estat amb la nifedipina, altres calciantagonistes són igualment útils. Flórez -1992-

#### ■ Processos cerebrovasculars

S'utilitzen en el vasoespasme cerebral secundari a una hemorràgia subaracnoïdea, en l'ictus agut isquèmic i en la profilaxi i el tractament de la migranya. És dubtosa la seva utilitat en determinats processos d'involució cerebral.

Encara que la migranya no sigui considerada pròpiament un quadre d'insuficiència vascular, no es pot negar en la seva patogènia l'existència d'un component espàstic dels vasos cranials, responsable de molts dels seus símptomes. La nimodipina i la nicardipina, dintre de les dihidropiridines, i la flunarizina són fàrmacs amb un elevat valor profilàctic. Quan l'espasme vascular queda restringit al territori vèrtebro-basil·lar -

migranya de Bickertaff-, el fàrmac profilàctic d'elecció és la nimodipina a la dosi de 10mg, 2-3 vegades al dia. Flórez -1992-

### ■ Nefroprotecció

S'ha de tenir en compte que la insuficiència renal aguda cursa amb vasoconstricció preglomerular i vasodilatació postglomerular, tot això condueix a una disminució de la velocitat de filtració glomerular. Els antagonistes del calci supprimeixen la vasoconstricció de l'arteriola aferent i augmenten el filtrat glomerular, pel que podrien prevenir la insuficiència renal aguda induïda per contrastos radiològics, antibiòtics aminoglucòsids o ciclosporina A, i inclús, exercir un cert paper nefroprotector sobre la progressió de la insuficiència renal crònica. El mecanisme nefroprotector s'ha atribuït a la seva capacitat per reduir l'entrada de calci en la nefrona i inhibir el to vascular renal.

Profilàcticament els antagonistes del calci s'han utilitzat per prevenir el fracàs renal agut sistèmic, una de les principals complicacions del trasplantament renal. Aquest quadre és degut a que la isquèmia augmenta la concentració de calci intracel.lular en les cèl.lules epitelials del túbul proximal, facilitant l'alliberació de radicals lliures i produint vasoconstricció renal, efectes que poden conduir a la necrosi renal. Els antagonistes del calci previndrien el quadre al reduir l'acúmulo renal de calci i suprimir la vasoconstricció que la isquèmia produeix.

### 3.8.2 - Aplicacions no cardiovasculars.

Per la seva acció miorelaxadora de la musculatura llisa, s'utilitza amb resultats molt variables en l'acalàsia i els espasmes esofàgics que cursen amb disfàgia i dolor difús retroesternal.

Per inhibir la contracció del detrusor i augmentar el volum d'orina residual, s'ha utilitzat en el tractament de la incontinència orinària, l'enuresi nocturna, la bufeta irritable i els adenomes de pròstata que cursen amb hipereactivitat del detrusor.

En embarassades els antagonistes del calci redueixen la pressió intrauterina i atenuen les contraccions uterines espontànies o induïdes per prostaglandines i occitocina pel que podria tenir utilitat en la prevenció o retard del part prematur.

En la dona no gestant, la nifedipina redueix el dolor premenstrual i l'amplitud de les contraccions uterines, sent útil en el tractament de la dismenorrea. *Tamargo i Delpón -1992-Tamargo i Delpón -1992-*





III - Objectius.

---



## A/ Objectius Principals

- 1) Reconèixer els principis actius dels bloquejadors dels canals del calci com a inductors de l'engrandiment gingival.
- 2) Objectivar la prevalença d'engrandiment gingival dels grups casos i controls de la mostra.
- 3) Determinar les localitzacions anatòmiques més prevalents d'engrandiment gingival -grup casos i grup controls-.
- 4) Evidenciar la correlació estadística de l'engrandiment gingival entre dosi/temps de tractament i el tipus de calciantagonista.
- 5) Relacionar estadísticament la salut gingival amb el grau de sobrecreixement gingival.
- 6) Correlacionar la variabilitat d'engrandiment gingival entre l'índex GO i MB i establir el seu grau de concordança.
- 7) Establir la raó d'avantatges "Odds Ratio" atribuïble al fàrmac com inductor del sobrecreixement gingival

## B/ Objectius Secundaris

- 1) Repassar les estructures anatòmiques que configuren el periodonci: geniva i aparell d'inserció periodontal.
- 2) Classificar les diferents entitats clíniques que s'expressen a nivell gingival en forma d'engrandiment o sobrecreixement, que hauran d'ajudar-nos en el diagnòstic diferencial d'aquest dismorfisme.
- 3) Revisar la bibliografia referent a l'engrandiment gingival induït pels bloquejadors dels canals del calci i altres fàrmacs també inductors d'aquest dismorfisme.
- 4) Establir el concepte d'engrandiment o sobrecreixement gingival, que defineix amb correcció aquest tipus de dismorfisme gingival induït per fàrmacs, a un nivell clínic i histopatològic.
- 5) Contrastar els diferents mecanismes patogènics i la hipòtesi global explicativa de l'engrandiment gingival induït per fàrmacs.
- 6) Estudiar i revisar les característiques del grup farmacològic dels bloquejadors dels canals del calci.
- 7) Enumerar els índexs i mesures descrits pels diferents autors que permeten quantificar de forma objectiva, la presència i el grau de sobrecreixement gingival, i alhora identificar l'índex model que permeti el diagnòstic tridimensional d'aquest dismorfisme.

8) Estudiar l'expressió clínica i histopatològica de l'engrandiment gingival induït per fàrmacs.

9) Determinar les diferents possibilitats terapèutiques mèdico-preventives i quirúrgiques de l'engrandiment gingival.

10) Mostrar les característiques que hauria de posseir l'índex "model" a l'hora d'enregistrar i valorar l'engrandiment gingival.



## IV - Material i Mètode.

---





Com ja s'ha comentat l'engrandiment gingival induït pels bloquejadors dels canals del calci, és un trastorn que segons nombroses publicacions afecta a un percentatge important de la població tractada. Ramon i col.l. -1984-, Lederman i col.l. -1984-, Bowman i col.l. -1988-, Miller i Damm -1992- Gràcies a la seva utilitat en el tractament de les patologies cardíco-vasculars, els calciantagonistes són un grup farmacològic àmpliament prescrit ja que objectivament permeten millorar i alhora prolongar la qualitat de vida de la població.

Amb la intenció de conèixer la prevalença d'engrandiment gingival associat a l'ús crònic d'aquests fàrmacs, vàrem dissenyar un estudi clínic de tipus transversal, que permetés conèixer la prevalença d'aquesta patologia en els pacients tractats amb calciantagonistes i en la població control.

L'indret on es desenvolupà aquest estudi fou el Centre d'Atenció Primària -CAP- Rambla de Mútua de Terrassa que durant el període 93-94 encara era un centre de referència de les diferents especialitats mèdiques de tot el Sector de Terrassa Vallès Occidental.\* En aquest centre es controlaven els malalts dirigits des dels consultoris de Medicina General que precisaven algun tipus de control amb el Cardiòleg.

En aquest estudi transversal es varen examinar un total de 265 pacients que d'una forma aleatòria eren visitats al CAP Rambla a les consultes de Medicina General i Càrdio-respiratori.\*\* La durada de l'estudi fou d'aproximadament 12 mesos (octubre 93 - setembre 94).

També és important assenyalar que paral·lelament a aquest estudi se'n va dur a terme un altre de les mateixes característiques, al mateix centre i

\* Institut Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya.

\*\* Cardiologia i pneumologia en aquest centre estaven unificades en la consulta de cor i pulmó.

seguint el mateix protocol, en el que es valorà la prevalença de l'engrandiment gingival en pacients tractats amb antiepilèptics. Així la informació que s'ha obtingut en cadascun dels estudis ha permès comparar i alhora ampliar el coneixement dels engrandiments gingivals d'origen farmacològic.

### 1.- Selecció de la població d'estudi.

Aquest estudi pretenia analitzar dues poblacions diferenciades, la del grup casos -subjectes que seguien tractament amb els bloquejadors dels canals del calci-; i la del grup control -subjectes que no prenen cap fàrmac dels coneguts com inductors de l'engrandiment gingival-.

El grup casos havia d'estar format per una  $n \geq 70$  individus. Aquesta "n" es fixà en funció de la freqüència d'engrandiment gingival induït per la nifedipina acceptada per la majoria d'autors -25%-, Bencini i col.l. -1986- i s'estimà tal com queda reflexat en l'apartat d'estadística: càlcul de la grandària de la mostra -8.1-.

Sobre un nombre teòric de 70 casos, segons el càlcul de la grandària de la mostra, finalment es varen incloure 118 pacients en l'estudi. Aquests foren obtinguts a l'atzar per ordre d'enregistrament entre els que acudien al consultori de Càrdio-Respiratori i Medicina General, i examinats al d'Odontoestomatologia del CAP Rambla de Mútua de Terrassa.

El grup casos en principi havia d'estar constituït solament per pacients tractats amb dihidropiridines -nifedipina-, però es decidí incloure també en aquest grup individus tractats amb d'altres bloquejadors dels canals del calci.

Així els casos foren classificats en tres subgrups:

- tractats amb dihidropiridines n=72
- tractats amb diltiazem n=32
- tractats amb verapamil n=14

El grup control havia d'estar format pel doble de casos n=140, escollits a l'atzar, per ordre d'enregistrament entre els individus que acudissin al consultori de Medicina General, Cirurgia General, Càrdio-Respiratori i Odontoestomatologia, i examinats al d'Odontoestomatologia del mateix centre. Finalment el grup control fou constituït per 147 subjectes que no rebien cap tipus de tractament, o bé seguien alguna teràpia no relacionada amb l'EGIF -diurètics, analgèsics, antiinflamatoris, etc.-.

## 2.- Criteris d'inclusió.

### 2.1 - Comuns -casos i controls-:

- Edat: a partir dels 12 anys -dentició permanent erupcionada, exceptuant les terceres molars-, fins als 80 anys.
- Sexe: ambdós sexes.
- Dentició: dentats i esdentegats parcials amb un mínim de 16 dents, sempre i quant 10 d'elles es trobessin al sector anterior -de segona premolar a segona premolar-. Aquest paràmetre quedà reflexat dins del bloc IV de la història clínica mitjançant la fracció: nº de dents a sector anterior/nº de dents presents. Annex I
- Consentiment del participant en l'estudi. Tots els participants varen acceptar d'una forma voluntària col.laborar en aquest estudi i signaren un full model de consentiment informat. Annex I

## 2.2 - Pels casos.

- Temps de tractament amb calciantagonistes -grup casos-: mínim de 6 mesos. Tal com s'explica en l'apartat de semiologia aquest és el període promig necessari per evidenciar clínicament l'aparició d'aquest dismorfisme induït per bloquejadors dels canals del calci. El registre del fàrmac objecte d'estudi fou valorat en diferents intervals de temps: 6m, 6-9m, 9-12m, 12-18m, 18-24m, 24-36m, >36m, i a dosis estables en els darrers 6 mesos.

## 3.- Criteris d'exclusió.

### 3.1 - Comuns -casos i controls-:

- Malalts que haguessin estat sotmesos a cirurgia periodontal resectiva -gingivectomia- en els darrers 6 mesos.
- Dones embarassades.
- Dones que prenguessin anticonceptius orals.
- Pacients poc col.laboradors.

### 3.2 - Pels casos:

Malalts afectes de patologies sistèmiques que per elles mateixes o bé el seu tractament exercissin una influència coneguda sobre la geniva excepte el grup de fàrmacs objecte d'estudi. *Fermín i Carranza -1993-* Per exemple:

- endocrinopaties: diabetis, trastorns de la tiroides
- hematopaties: leucèmia, púrpura trombocitopènica
- limfopaties: trastorns per immunodeficiència
- tractaments:
  - antiepilèptics -hidantoïnes-
  - immunosupressors -ciclosporina A-
  - hormonals

### 3.3 - Pels controls:

Malalts afectes de patologies sistèmiques que per elles mateixes o bé el seu tractament exercissin una influència coneguda sobre la geniva. *Fermín i Carranza -1993-* Per exemple:

- endocrinopaties : diabetis, trastorns de la tiroides.
- hemopaties: leucèmia, púrpura trombocitopènica
- limfopaties: trastorns per immunodeficiència
- tractaments:
  - antiepilèptics -hidantoïnes-
  - antihipertensius i antianginosos -calci antagonistes-
  - immunosupressors -ciclosporina A-
  - hormonals

### 3.4 - Criteris a tenir en compte -pels casos-.

Pacients que rebessin algun tractament que alterés la farmacocinètica i/o interaccionés amb els fàrmacs objecte d'estudi: cimetidina, fenitoïna, fenobarbital i rifampicina. *Dollery -1991-, Physician's Desk Reference -1992-*

## 4.- Procediments d'avaluació. Metodologia.

Els pacients que s'inclogueren en l'estudi foren citats i explorats al consultori d'odontoestomatologia ja indicat. El material i instrumental emprat pel registre de les dades i els índexs establerts per la seva avaluació s'especificaran al llarg d'aquest apartat.

#### 4.1 - Instrumental. Registre de dades.

1.- Silló dental.

2.- "Set" d'exploració estèril:

miralls del nº 5. MH1 - Hu-Friedy® Immunity - M2

sonda d'exploració. Hu-Friedy® Immunity - Ex TU 17/23

3.- Sonda periodontal de Michigan 8/11. Nordent® nº 8-11.

4.- Separadors labials. Spandex® -Hager & Werken- i Unitek® -3M-.

5.- Líquid revelador de placa bacteriana: Ingredient, D&C Red # 28, Dental Disclosing Agent - The Lorvic Corporation - St. Louis, MO. 63134, USA. Schluger -1990-

6.- Material d'un sol ús: gasses, guants i mascaretes; vasos i tovallons.

7.- Sabó pel rentat de mans. Hibiscrub® líquid -digluconat de clorhexidina 0.04 g.-.

8.- Líquids d'esterilització: glutaraldehid 2% solució aquosa -Instrunet® esporicida-.

9.- Autoclau de vapor d'aigua a pressió -Matachana® Mod.21-L P.Timbre 3Kg/cm<sup>2</sup>-.

10.- Material Iconogràfic -diapositives- pels engrandiments més rellevants:

Cambra fotogràfica Olympus® IS-1000.

Macro: Olympus® IS/L Lens A-Macro H.Q.Converter f:40 cm.

Pel.lícula per a diapositives en color Fuji Chrome® RD 135 DX ISO 100.

11.- Transparència que reflectí de forma gràfica l'esquema i patró a seguir durant l'avaluació de cada un dels índexs. Bascones -1989-, indhe -1992- Annex II.

12.- Història clínica individualitzada per a cada pacient, s'assignà una clau formada per cinc dígits, dels quals els dos primers feien referència al grup control (KO) o bé al grup casos (CA - calciantagonistes); i els tres restants indicaven el número d'ordre. Annex I.

La història clínica estava distribuïda en quatre blocs:

- Bloc I - dades personals, procedència, diagnòstic, fàrmac i temps de tractament.
- Bloc II - antecedents patològics.
- Bloc III - aparell estòmato-gnàtic.
- Bloc IV - exploració oral i estudi clínic.
- Full de consentiment de participació a l'estudi.

13.- Gràfiques específiques pel registre de cada un dels índexs a mesurar: índex d'engrandiment gingival, índex nòdul-papil·lar, índex gingival, índex de placa i profunditat de sondatge.

14.- Tant la història clínica com les gràfiques d'enregistrament dels índexs, s'incloueren dins d'un dossier amb les tapes de color rosa pel grup casos (CA) i de color verd pel grup control (KO), per tal de facilitar el seu reconeixement.

15.- Llistat de registre de participants per ordre d'inclusió a l'estudi on s'especificava la data, el seu número d'història, el número de diapositiva i el seu tractament -fàrmac/dosi/temps-.

#### 4.2 - Índexs i Mesures.

A - Índex d'engrandiment gingival -GO- d'Angelopoulos i Goaz - Modificació de Miller i Damm-, Angelopoulos i Goaz -1972-, Miller i Damm -1992- amb la sonda periodontal de Michigan 8/11. Aquest índex permet la descripció del sobrecreixement gingival en sentit vertical -àpico-coronari-. És un índex mixte, ja que aporta una valoració en mm. i alhora un registre fraccionat:

0 - No hi ha engrandiment, geniva normal.

1 - Engrandiment lleu, menys de 2mm de creixement i cobreix 1/3 o menys de la corona.

2 - Engrandiment moderat, de 2-4mm de creixement i/o que s'extén al 1/3 mig de la corona.

3 - Engrandiment sever, nodular, més de 4mm de creixement i/o >2/3 de la corona.

Fent ús de la sonda periodontal mesurarem l'engrandiment en sentit cervico-coronari, és a dir en el pla vertical, en sis localitzacions diferents:

mesio-vestibular  
vestibular  
disto-vestibular

mesio-palatí/lingual  
palatí/lingual  
disto-palatí/lingual

B - Índex d'engrandiment nòdul-papil·lar d'M i B amb la sonda periodontal de Michigan 8/11. Aquest índex evidencia l'engrandiment en sentit horitzontal (vestíbul-palatí/lingual) de la papil·la interdental, ja que sovint és la primera localització gingival que pateix aquest dismorfisme. Es un índex que configurarem a partir de l'índex de Seymour i que el varem modificar per convertir-lo en un registre clínic de la papil·la interdental i independent del component de creixement vertical, que denominarem índex d'M i B.

0 - Gruix de la papil·la interdental inferior a 1mm.

1 - Gruix de la papil·la interdental entre 1 i 2mm.

2 - Gruix de la papil·la interdental superior a 2mm.

Fent ús de la sonda periodontal mesurarem l'engrandiment de la papil·la interdental en sentit horitzontal -vestíbulo-palatí/lingual- (V-P/L).



C - Índex gingival *-GI-* de Løe i Silness, *Løe i Silness -1963-* realitzat amb la sonda de Michigan 8/11, que ens informa de la salut gingival:

0 - Geniva normal, no hi ha inflamació.

1 - Inflamació lleu, lleuger canvi de color, edema lleu; sense hemorràgia al sondatge.

2 - Inflamació moderada, color vermell, edema i aspecte brillant; hemorràgia al sondatge.

3 - Inflamació severa, marcat color vermell i edema, ulceracions; tendència a l'hemorràgia espontània.

Fent ús de la sonda periodontal valorarem la geniva en sis punts diferents al voltant de la dent:

mesio-vestibular  
vestibular  
disto-vestibular

mesio-palatí/lingual  
palatí/lingual  
disto-palatí/lingual

D - Índex de placa *-PI-* de Quigley-Hein *-Modificació de Turesky Soparkar-*, *Quigley i Hein -1962-* amb el pigment Red # 28, que ens informa de l'hàbit en el raspallat dentari i la seva efectivitat:

0 - No hi ha placa.

1 - Taques separades de placa en el marge cervical de la dent.

2 - Banda prima contínua de placa *-fins 1mm-* en el marge cervical.

3 - Banda de placa  $> 1\text{mm}$ , i que cobreix  $< 1/3$  de la corona.

4 - La placa cobreix almenys  $1/3$ , però menys de  $2/3$  de la corona.

5 - La placa cobreix  $2/3$  o més de la corona.

Fent ús del pigment Red # 28 (5 gotes), valorarem macroscòpicament la superfície de placa tenyida en sis àrees diferents:

mesio-vestibular	mesio-palatí/lingual
vestibular	palatí/lingual
disto-vestibular	disto-palatí/lingual

E - Profunditat de sondatge -PS- amb la sonda de Michigan 8/11. Listgarten -1980- En una geniva clínicament sana -solc gingival- la inserció de l'epiteli d'unió coincideix amb la línia amelo-cementària i la seva profunditat de sondatge és de 2 a 3 mm. Les xifres superiors a aquesta mesura són indicatives de malaltia periodontal o en el cas d'engrandiment de l'existència de pseudobosses.

Fent ús de la sonda periodontal, mesurarem -paral·lelament a l'eix longitudinal de la dent- la distància existent des del marge gingival lliure fins el nivell d'inserció, en sis localitzacions diferents:

mesio-vestibular	mesio-palatí/lingual
vestibular	palatí/lingual
disto-vestibular	disto-palatí/lingual

Preveient la possibilitat que la inserció de l'epiteli d'unió no coincidís amb la línia amelo-cementària, en la situació clínica de recessió gingival, la mesura de la profunditat de sondatge, aniria des del marge gingival lliure fins la nova inserció de l'epiteli d'unió. Per tant el nivell d'inserció real seria: la suma de la profunditat de sondatge més la pèrdua d'inserció (distància entre línia amelo-cementària/marge gingival lliure).

En el cas dels engrandiments, al valor obtingut en la profunditat de sondatge se li hauria de restar el considerat com a engrandiment - distància entre la línia amelo-cementària/marge gingival lliure-, obtenint-se així el nivell d'inserció real per a aquella localització.

## 5.- Definició de normalitat gingival.

Ja s'han comentat les característiques de normalitat gingival en l'apartat "estat de la qüestió" i les podríem resumir com:

- la geniva de color rosa pàl·lid -rosa coral-,
- la geniva de consistència ferma i resilent, i a excepció del marge gingival que és mòbil, està intimament unida a l'os subjacent,
- la geniva inserida presenta un piquetejat característic, tot i que l'absència d'aquesta textura no sempre és indicadora de patologia,
- el marge gingival de contorn llis que envolta les dents seguint les ondulacions de la superfície vestibular, palatina i lingual,
- la presència d'un solc gingival, espai poc profund al voltant de la dent, delimitat per: la superfície dentària, l'epiteli del solc i pel límit coronal de l'epiteli d'unió. La seva profunditat en talls histològics s'estima en 1.8 mm., mentre que l'anomenada profunditat clínica de sondatge és de 2 a 3 mm.,
- l'epiteli d'unió que està adherit a la superfície dentària a l'altura de la línia amelo-cementària.

Considerant la situació d'aliniament dentari i correcte punt de contacte, la papil·la interdental ocupa l'espai interproximal en una situació apical al contacte dentari. La part central d'aquesta papil·la interdental té una forma afilada -d'aproximadament <1 mm. de gruix- i les seves vores gingivals són llises.

## 6.- Definició d'engrandiment gingival.

També s'han descrit les característiques clíniques de l'engrandiment gingival induït per fàrmacs en l'apartat "2.4 - Estat de la Qüestió" i es considerà que els participants presentaven un engrandiment gingival quan:

- l'índex d'Angelopoulos i Goaz -Miller i Damm- fos > 0  
i/o
- l'índex d'engrandiment nòdul-papil·lar de M i B fos > 0.

## 7.- Normes generals.

### 7.1 - La determinació dels índexs:

- sempre pel mateix examinador. Amb la intenció de minimitzar l'error intraexaminador, s'hagueren d'avaluar prèviament a l'estudi cinc individus que mostressin diferents graus de sobrecreixement gingival - lleu, moderat i sever-. En ells també s'analitzaren la placa, la salut gingival i la profunditat de sondatge, per així calibrar-nos i poder establir un criteri unificat a l'hora d'evaluar cadascun dels índexs a enregistrar.
- transparència que reflectia les diferents situacions clíniques per a cada un dels índexs, exceptuant la profunditat de sondatge. Annex II.
- prèviament a la determinació dels índexs, en cas d'engrandiment gingival, es dispararen les diapositives.
- l'ordre dels índexs fou:
  - Índex d'Engrandiment Gingival. -GO- d'Angelopoulos i Goaz.
  - Índex d'Engrandiment Nòdul-Papil·lar d'M i B.
  - Índex Gingival. -GI- de Løe i Silness.
  - Índex de Placa. -PI- de Quigley-Hein.
  - Profunditat de Sondatge -PS-.

- abans de valorar l'índex de placa s'havia d'enregistrar l'índex gingival per tal d'evitar l'emascament del líquid revelador de placa bacteriana -pigment Red # 28-.
- quan es realitzava l'índex gingival era convenient de forma sistemàtica fer glopejar el malalt entre l'arcada vestibular i la lingual, perquè la sang d'una de les vertents de l'arcada no pogués alterar l'índex de l'altra.
- quan es realitzava l'índex de placa i després de la tinció amb el pigment, es permetia glopejar aigua dues vegades durant cinc segons, per tal d'eliminar l'excés de revelador.
- no es valorava la tercera molar en cap dels índexs degut a la poca fiabilitat de la seva mesura des del punt de vista periodontal (pluripatologia associada a la tercera molar).
- procediment sistemàtic a l'hora d'explorar, dictar i enregistrar els índexs:
  - l'examinador seguia sempre una mateixa sistemàtica i també un ordre predeterminat a l'hora d'explorar i dictar els valors de cada un dels índexs al transcriptor.
  - l'ordre d'exploració dels quadrants sempre fou:
    - primer quadrant per vestibular (17-11).
    - segon quadrant per vestibular (21-27).
    - segon quadrant per palatí (27-21).
    - primer quadrant per palatí (11-17).
    - tercer quadrant per vestibular (37-31).
    - quart quadrant per vestibular (41-47).
    - quart quadrant per lingual (47-41).
    - tercer quadrant per lingual (31-37).

□ per evitar confusions i errors de transcripció:

- \* els valors de les mesures es dictaven agrupades de tres en tres per a cada dent, i eren repetides pel transcriptor,
- \* en les localitzacions esdentegades es dictava -999-,
- \* al passar d'un quadrant a l'altre dins la mateixa arcada, es ratificava aquest fet anunciant al transcriptor, el pas per la línia mitja i l'inici del nou quadrant.

■ una vegada realitzat l'examen clínic s'havia de calcular immediatament la puntuació dels índexs obtinguts.

## 7.2 - El registre de les dades:

- Sempre s'havien d'omplir les dades generals abans de la realització dels índexs.
- Els índexs s'havien de calcular diàriament.
- Les històries clíniques s'havien de guardar en sobres diferents pel que fa al grup dels casos respecte al dels controls.
- S'havien d'enregistrar les dades el més aviat possible a l'ordinador.
- Còpia sistemàtica en disquet de seguretat.

## 8.- Estadística.

### 8.1 - Càlcul de la grandària de la mostra.

La grandària de la mostra s'obtingué en base a: Pocock -1984-

- el percentatge d'engrandiment gingival que s'havia estimat en la població general (5-10%) - $P_0$ -.
- el percentatge d'engrandiment gingival establert pels subjectes tractats amb el fàrmac objecte d'estudi (20-25 %) -  $P_1$  -.
- acceptant un risc  $\alpha$  del 0.05 i  $\beta$  del 0.20 -potència de 0.80-.
- prova bilateral.

El nombre mínim de subjectes calculats pel grup casos fou de 70. Pel que fa als subjectes a incloure en el grup control la seva grandària s'establí amb el doble dels individus del grup casos -140-.

## 8.2 - Valoració estadística de les dades.

■ Els diferents paràmetres enregistrats: les variables sociodemogràfiques -sexe, edat-; qualitatives -tabac, alcohol, bruxisme, respiració oral, ús de pròtesis dentals i hàbit de raspallat- i les variables quantitatives - índex d'engrandiment (GO, MB), de placa (PI), de salut gingival (GI) i de profunditat de sondatge (PS); es compararen amb la prova de Chi Quadrat  $\chi^2$ , o quan fou necessari ( $n < 5$ ) amb la prova exacta de Fischer que es mes específica per a mostres reduïdes.

Les nombroses comparacions es realitzaren a dos nivells: intragrup per cada un dels subgrups casos i controls, i intergrup entre els casos i els controls.

■ Anàlisi Bivariant dels Factors de Confusió. S'analitzaren alguns paràmetres com edat, sexe, hàbits, etc. que apriorísticament podien interactuar amb els resultats dels diferents índexs; i també s'estudià la influència dels índexs -PI i GI- en relació al sobrecreixement gingival.

■ Test de Regressió Logística o Anàlisi Multivariant. Es desenvolupà per cadascun dels subgrups -casos-, evaluant-se fonamentalment l'Odds Ratio o raó d'avantatges dels bloquejadors dels canals del calci en l'engrandiment gingival, controlat o ajustat per cada una de les variables de confusió.

■ Test de Concordança -Kappa- dels índexs emprats en la valoració de l'engrandiment gingival -GO, MB-. Aquest test considera que dos índexs són fiables quan el seu valor de concordança o Kappa es troba en l'interval 0.6 - 0.8, o superior.





V - Resultats.

---



## 1.- Estadística. Introducció.

Aquest estudi de prevalença de l'engrandiment gingival en pacients tractats amb bloquejadors dels canals del calci, és un estudi transversal que no respon estrictament a les característiques que defineixen els estudis de casos i controls. La pretensió de l'estudi no és reconèixer uns factors causals de l'engrandiment, sinó demostrar en quin percentatge aquest sobrecreixement es presenta en una població tractada amb aquests fàrmacs i comparar-la amb una altra població control per descartar altres etiologies d'aquest sobrecreixement.

Per tant les mostres poblacionals per ambdós grups s'han configurat en funció de l'ús d'aquests fàrmacs i no en funció de la presència de sobrecreixement gingival, que en aquest hipotètic cas hagués estat un veritable estudi de casos-controls.

En el plantejament inicial del tractament estadístic de les dades es varen diferenciar les variables quantitatives, referents fonamentalment al registre dels diferents índexs, de les qualitatives/sòcio-demogràfiques. Totes les dades enregistrades per cada un dels pacients en la història clínica foren introduïdes en una base de dades específica que posteriorment permetria la seva anàlisi estadística. Annex III.

En l'anàlisi estadística s'hagueren d'estratificar alguns dels valors: edat, localitzacions, i pel que fa als índexs de mesura, com que presenten diferents gradacions, també varen agrupar-se les dades del seu registre.

Així tenim que:

- S'estratificà l'edat en dos intervals  $\leq 45$  anys i  $> 45$  anys, per tal de poder comparar aquesta variable entre els casos i els controls.

■ En l'estudi un dels criteris d'inclusió era la presència d'un determinat nombre de dents en el sector anterior que, segons la bibliografia de referència, és la regió on l'engrandiment és més prevalent. Aleshores degut a que el valor obtingut per a cada un dels índexs no ens servia per diferenciar unes àrees determinades de la boca, ens vàrem plantejar definir diferents localitzacions d'aquest sector anterior: súper-vestibular (asv), súper-palatí (asp), ínfero-lingual (ail) i ínfero-vestibular (aiv).

■ Com s'ha considerat en l'apartat de material i mètode el fàrmac objecte d'estudi fou enregistrat en els diferents intervals de temps establerts i a dosis estables en els darrers 6 mesos. Amb aquests dos valors s'establí el paràmetre tractament acumulat (mg de nifedipina/any), que va permetre subclassificar la mostra: nifedipina dosi alta i dosi baixa.

■ Tots els índexs de mesura emprats es redueixen a un valor únic promig; que és el quocient entre el sumatori de les diferents mesures i el nombre de localitzacions valorades.

■ Per l'índex d'engrandiment gingival, tal com ja comentàvem en l'apartat de material i mètode, s'entenia que existia engrandiment en el moment que el valor obtingut era  $>0$ . Aquesta premisa ens serví tant per l'índex d'Angelopoulos i Goaz -GO- com pel d'MB. Al mateix temps per conèixer el grau de severitat d'aquest sobrecreixement també s'estratificà l'engrandiment per cadascun dels nivells marcats pel propi índex.

■ Per poder establir les diferents comparacions intra i inter-grup fou necessari agrupar els diferents graus de:

■ l'índex de placa -PI-, que va de 0 a 5, en dos intervals autoexcloents:  $\leq 2.5$  i  $> 2.5$ .

■ l'índex gingival -GI-, que va de 0 a 3, en dos intervals autoexcloents:  $\leq 1.5$  i  $> 1.5$

Aquesta simplificació ens permetia resoldre el problema estadístic, però al mateix temps el grau o la severitat de cadascun dels nivells marcats pel propi índex quedarien reflectits en l'apartat general de l'estadística descriptiva.

■ La profunditat de sondatge -PS- és un paràmetre sotmès a diferents variables: recessió gingival, malaltia periodontal amb pèrdua de suport i al propi engrandiment gingival. Durant l'exploració clínica pot evidenciar-se la presència de pseudobosses, degut al creixement vertical de la geniva en una localització concreta, i el fet de voler simplificar totes les mesures d'aquest índex a un valor promig, fa que estiguem infravalorant les medicions patològiques de les àrees afectes d'engrandiment gingival i/o malaltia periodontal associada a pèrdua d'inserció. Per tant és un registre que bàsicament l'usarem en l'estadística descriptiva i el bandejàrem en la comparativa.

La població casos i la població control foren dues mostres obtingudes aleatòriament, independentment de l'edat -però en l'interval corresponent segons els criteris d'inclusió-, del sexe, de la patologia de base i de la procedència.

En la població casos -dihidropiridines- s'ha intentat establir la correlació entre la presència d'engrandiment gingival i la dosi total d'aquest fàrmac: dosi diària/temps de tractament. La intenció d'aquesta valoració fou reconèixer de quina manera la dosi total del fàrmac administrat condicionaria la severitat d'aquest engrandiment.

L'anàlisi del sobrecreixement induït pel verapamil i el diltiazem constituïren dues mostres de grandària reduïda que disminuïren el poder estadístic de l'estudi. Per aquest motiu hi ha determinats resultats que no ens permeteren demostrar estadísticament en aquests dos subgrups, l'evidència clínica d'engrandiment en els subjectes inclosos en aquest estudi.

## 2.- Estadística. Resultats.

Es varen examinar un total de 265 pacients que d'una forma aleatòria eren visitats al CAP Rambla a les consultes de Medicina General, Pneumologia i Cardiologia. D'aquests 265 pacients, 147 foren inclosos en el grup control i 118 en el grup casos, segons els criteris establerts en l'apartat de material i mètode.

### 2.1 - Població Control.

Ja s'ha comentat que els subjectes d'aquesta població (n=147) procedien de diferents consultes, encara que en general presentaven uns antecedents i característiques clíniques similars. Al llarg d'aquest apartat s'han especificat les particularitats de cada un dels subgrups inclosos en aquesta població control total.

#### 2.1.1 - Descriptiva de la població control.

##### Antecedents Mèdics

El grup control presentava una distribució per sexes del 53.1% d'homes i del 46.9% de dones; i respecte a l'edat el 68% de la mostra era major de 45 a. Figura 27.

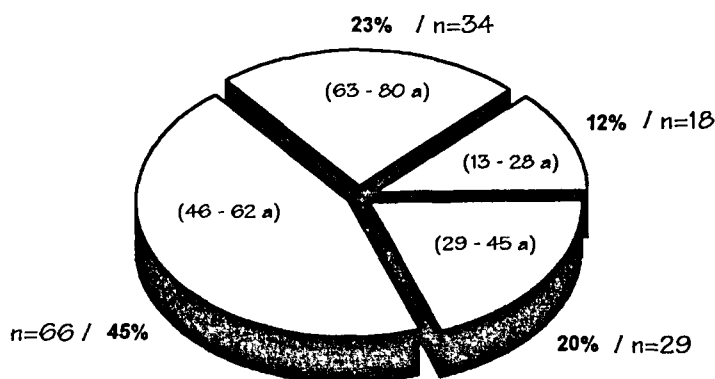
En referència als hàbits tòxics de la mostra un 63% eren no fumadors i un 80% no eren bebedors habituals.

Respecte als antecedents patològics de la població control, un 33% eren pacients amb patologia cardío-vascular, un 23% amb patologia respiratòria i un 8% eren tractats per altres malalties. El percentatge restant 35% eren pacients que no prenen cap medicació d'una forma crònica.

Respecte als hàbits d'higiene oral el 38% no es raspallava mai i el percentatge restant ho feia almenys un cop a dies alterns; el 18 % eren bruxistes, i el 16 % respiradors orals. Un 32% de la mostra era portadora d'algun tipus de pròtesi dental. Taula XIV.

Figura 27 - Distribució per intervals d'edat dels individus de la mostra control

Rang 15 - 78 / Mitjana 50.48 / Desviació Estàndard 15.73



#### □ Exploració Clínica

A nivell clínic el percentatge de dents presents a la boca mostrava la distribució que veiem a la taula XV; d'això se'n pot deduir que la dent menys present en ambdós maxil·lars era la primera molar (38% d'absència); i el sector anterior -de canina a canina- la permanència era superior al 95%.

Taula XV - Planell Dentari. Percentatge de dents presents

Primer Quadrant	%	%	Segon Quadrant
11	96.6	94.6	21
12	93.9	91.2	22
13	92.5	93.9	23
14	70.7	59.9	24
15	66.7	71.4	25
16	64.6	57.8	26
17	74.1	72.1	27
47	66.7	72.8	37
46	63.9	62.6	36
45	79.6	87.8	35
44	92.5	91.2	34
43	98.6	98.6	33
42	97.3	95.9	32
41	94.6	95.2	31
Quart Quadrant	%	%	Tercer Quadrant

Els teixits tous no mostraven cap alteració tipus liquen pla o leucoplàsia però sí que s'enregistraren 7 hemangiomes i 2 diapneusies. Cap dels individus d'aquest grup havia rebut mai tractament periodontal.

En el grup control l'engrandiment gingival -GO- en sentit vertical va tenir una prevalença del 4.1% (n=6) -Taula XVIa-, sent la localització més freqüent la supero-vestibular 3.4% (n=5), seguida de la infero-vestibular 2% (n=3); i en ambdues regions el grau d'engrandiment era lleu.

Respecte al sobrecreixement nòdul-papil·lar -MB- en sentit horitzontal la seva prevalença fou del 7.5% (n=11) -Taula XVIb-, sent la principal localització la ífero-vestibular del 6.8% (n=10), seguida de la súpero-vestibular del 5.6% (n=8); presentant gairebé tots ells un gruix de papil·la interdental inferior a 2mm.



Tenint en compte la *placa bacteriana -PI-* l'índex de Quigley-Hein es trobava en el 78% de la mostra entre el valor 2 i 3 de l'índex -banda contínua de placa que cobreix fins 1/3 de la corona clínica-, i les localitzacions amb major acúmulo d'aquesta foren la ínfero-lingual, seguida de la súpero-vestibular. Taula XVIc.

Referent a la *salut gingival -GI-* valorada en l'índex de Löe i Silness, la inflamació fou de lleu a moderada en un 78.9% dels controls i similar en les diferents localitzacions, excepte la súpero-palatina on aquesta fou majoritàriament lleu. Taula XVI d.

El registre de la *profunditat de sondatge -PS-* En aquest grup el 91.2% presentava una profunditat de sondatge promig dins dels límits de la normalitat (<3mm) i tan sols el 8.8% presentaven uns valors promitjos superiors a 3mm.

Ja s'ha especificat que el grup Control-Total estava constituït per una mostra de pacients entre els que podíem destacar-ne tres diferents subgrups:

- Control/Net (n=50), caracteritzat per no consumir cap fàrmac d'una forma crònica.
  
- Control/Càrdio-vascular (n=49), cardiòpates controlats crònicament amb fàrmacs diferents als calci antagonistes, com per exemple  $\beta$ -bloquejants: propranolol, atenolol, nadolol; diurètics: furosemida, amilorida, hidroclorotiazida; IECA: enalapril, captopril, quinapril, ranipril; digitàlics: digoxina; nitrits; antiagregants: AAS, dipiridamol.

- **Control/Altres (n=48)**, que rebien altres tractaments tals com  $\beta$ -agonistes, corticoides, anticolinèrgics, benzodiazepines, antidepressius, antihistamínics, AINES, ...

Les característiques d'aquests tres subgrups les veiem expressades en els següents apartats i se'n destacaria:

- **Edat:** els diferents controls presentaven una distribució per edats que podem seguir en la Taula XIV, en la que els lliures de fàrmac majoritàriament eren menors de 45 anys, mentre que els que seguien tractaments crònics superaven aquesta edat.
- **Sexe:** els diferents subgrups presentaven una distribució equitativa exceptuant el grup altres en el que el sexe masculí predominava (64.6%). Taula XIV.
- **En referència als hàbits:** higiene oral, consum de tòxics, bruxisme, respiració oral i l'ús de pròtesi dentals, la distribució en els subgrups seguia un patró semblant al descrit pel grup Control-Total. Taula XIV.
- **L'engrandiment gingival, en sentit vertical -GO-** no va ser present en el subgrup Control-Nets. Els altres dos subgrups varen tenir una prevalença diferent: Taula XVIa
  - 10.2% (n=5) pel Control/Càrdio-vascular, on la localització més freqüent fou la súpero-vestibular 8.2% (n=4), seguida de la ínfero-vestibular 6.1% (n=3) i en ambdues regions el grau d'engrandiment era lleu; i
  - 2.1 % (n=1) pel Control/Altres, on tan sols hi havia un pacient amb engrandiment lleu en la localització súpero-vestibular.
- **El sobrecreixement gingival en sentit horitzontal -MB-** tots els subgrups mostraven engrandiment en percentatges diferents. Les prevalences foren: Taula XVIIb

- del 14.3 % (n=7) pel Control/Càrdio-vascular, on les localitzacions més freqüents foren la súpero-vestibular i ínfero-vestibular, amb les mateixes freqüències 12.5 % (n=6) i en ambdues regions el grau d'engrandiment predominant era lleu;
  
- en el Control/Altres fou del 6.3% (n=3), on la localització predominant fou la ínfero-vestibular 6.3 % (n=3), seguida de la súpero-vestibular 4.2 % (n=2), i en ambdues regions la severitat del creixement era lleu; i
  
- en el Control/Net del 2.0 % (n=1), on tan sols hi havia un pacient amb engrandiment lleu en la localització ínfero-vestibular.
  
- Referent a la Salut Gingival -GI- i a la Placa Bacteriana -PI- els tres subgrups presentaren uns registres similars al grup Control/Total. Taula XVIc i XVI d.

Taula XIV - Grup Control - Descripció Variables Qualitatives.

n / %		Control/ Total n=147	Control/ Net n=50	Control/ C-v n=49	Control/ Altres n=48
Sexe	M.	78 - 53.1 %	26 - 52 %	21 - 42.9 %	31 - 64.6 %
	F.	69 - 46.9 %	24 - 48 %	28 - 57.1 %	17 - 35.4 %
Edat	≤ 28 a.	18 - 12.2 %	15 - 30 %	0	3 - 6.2 %
	≤ 45 a.	29 - 19.7 %	14 - 28 %	4 - 8.2 %	11 - 22.9 %
	≤ 62 a.	66 - 44.9 %	18 - 36 %	25 - 51.0 %	23 - 47.9 %
	≤ 80 a.	34 - 23.1 %	3 - 6 %	20 - 40.8 %	11 - 22.9 %
Tabac	Si	17 - 11.6 %	9 - 18 %	4 - 8.2 %	4 - 8.3 %
	No	92 - 62.6 %	36 - 72 %	30 - 61.2 %	26 - 54.2 %
	Ex fum	38 - 25.9 %	5 - 10 %	15 - 30.6 %	18 - 37.5 %
Alcohol	Si	30 - 20.4 %	8 - 16 %	9 - 18.4 %	13 - 27.1 %
	No	117 - 79.6 %	42 - 84 %	40 - 81.6 %	35 - 72.9 %
Bruxisme	Si	27 - 18.4 %	4 - 8 %	13 - 26.5 %	10 - 20.8 %
	No	120 - 81.6 %	46 - 92 %	36 - 73.5 %	38 - 79.2 %
Resp Or.	Si	24 - 16.3 %	5 - 10 %	9 - 18.4 %	10 - 20.8 %
	No	123 - 83.7 %	45 - 90 %	40 - 81.6 %	38 - 79.2 %
Pròtesi	Si	47 - 32.0 %	14 - 28 %	14 - 28.6 %	19 - 39.6 %
	No	100 - 68.0 %	36 - 72 %	35 - 71.4 %	29 - 60.4 %
Raspallat	Si ★	91 - 61.9 %	31 - 63.3 %	31 - 63.3 %	29 - 60.4 %
	No	56 - 38.1 %	19 - 38 %	18 - 36.7 %	19 - 39.6 %

C-v - Control/Càrdio-vascular; M - Masculí, F - Femení, Resp Or. - Respirador Oral,  
★ - Individus que es raspallen almenys un cop a dies alterns

Taula XVIa - Grup Control - Descripció Variables Quantitatives.

Índex d'engrandiment Gingival -GO- D'Angelopoulos i Goaz

n / %		Control/ Total n=147	Control/ Net n=50	Control/ C-v n=49	Control/ Altres n=48
GOg	= 0	141 - 95.9 %	50 - 100 %	44 - 89.8 %	47 - 97.9 %
	> 0	6 - 4.1 %	0	5 - 10.2 %	1 - 2.1 %
GOR	= 0	141 - 95.9 %	50 - 100 %	44 - 89.8 %	47 - 97.9 %
	≤ 1	6 - 4.1 %	0	5 - 10.2 %	1 - 2.1 %
	≤ 2	0	0	0	0
	≤ 3	0	0	0	0

GOg - Índex general, hi ha o no hi ha engrandiment; GOR - Índex rectificat; gradació de l'engrandiment -lleu, moderat i sever-; C-v - Control/Càrdio-vascular

Taula XVIb - Grup Control - Descripció Variables Quantitatives.  
Índex Nòdul-papil·lar-MB-

n / %		Control/ Total n=147	Control/ Net n=50	Control/ C-v n=49	Control/ Altres n=48
MBg	= 0	136 - 92.5 %	49 - 98.0 %	42 - 85.7 %	45 - 93.7 %
	> 0	11 - 7.5 %	1 - 2.0 %	7 - 14.3 %	3 - 6.3 %
MBr	= 0	136 - 92.5 %	49 - 98.0 %	42 - 85.7 %	45 - 93.7 %
	≤ 1	11 - 7.5 %	1 - 2.0 %	7 - 14.3 %	3 - 6.3 %
	≤ 2	0	0	0	0

MBg - Índex general, hi ha o no hi ha engrandiment, MBr - Índex rectificat, gradació de l'engrandiment,  
C-v - Control/Càrdio-vascular

Taula XVIc - Grup Control - Descripció Variables Quantitatives.  
Índex de Placa Bacteriana -PI- de Quigley-Hein

n / %		Control/ Total n=147	Control/ Net n=50	Control/ C-v n=49	Control/ Altres n=48
PIg	≤ 2.5	64 - 43.5 %	23 - 46.0 %	20 - 40.8 %	21 - 43.7 %
	> 2.5	83 - 56.5 %	27 - 54.0 %	29 - 59.2 %	27 - 56.3 %
PIr	≤ 1	1 - 0.7 %	1 - 2.0 %	0	0
	≤ 3	115 - 78.2 %	42 - 84.0 %	35 - 71.4 %	38 - 79.2 %
	≤ 5	31 - 21.1 %	7 - 14.0 %	14 - 28.6 %	10 - 20.8 %

PIg - Índex general, simplificació de l'acumul de placa, PIr - Índex rectificat, gradació de l'acumul de placa,  
C-v - Control/Càrdio-vascular

Taula XVI d - Grup Control - Descripció Variables Quantitatives.  
Índex de Salut Gingival -GI- de Loe i Silness

n / %		Control/ Total n=147	Control/ Net n=50	Control/ C-v n=49	Control/ Altres n=48
GIg	≤ 1.5	99 - 67.3 %	40 - 80.0 %	26 - 53.1 %	33 - 68.8 %
	> 1.5	48 - 32.7 %	10 - 20.0 %	23 - 46.9 %	15 - 31.2 %
GIr	= 0	0	0	0	0
	≤ 1	25 - 17.0 %	10 - 20.0 %	7 - 14.3 %	8 - 16.7 %
	≤ 2	116 - 78.9 %	40 - 80.0 %	38 - 77.5 %	38 - 79.1 %
	≤ 3	6 - 4.1 %	0	4 - 8.2 %	2 - 4.2 %

GIg - Índex general, simplificació de la salut gingival, GIr - Índex rectificat; gradació de la salut gingival,  
C-v - Control/Càrdio-vascular

## 2.1.2 - Comparativa intragrup de la població control.

El tractament estadístic de la mostra s'ha portat a terme amb la prova de Chi Quadrat, i quan el valor esperat era  $\leq 5$  la probabilitat d'aquest anàlisi es bandejà, i aleshores es realitzà la seva correcció amb el Test de Fisher.

El grup control fou configurat segons els criteris d'inclusió establerts en l'apartat de material i mètode. Ja hem comentat anteriorment que es trobava constituït per una mostra de pacients que vàrem subclassificar en funció de si seguien crònicament algun tractament farmacològic. Amb la intenció de detectar les possibles diferències entre cada un d'aquest subgrups: Control/Net versus Control/Altres i versus Control/Càrdiovascular, s'analitzaren estadísticament diferents variables.

### 2.1.2.1/ Control/Net - Control/Altres

Eren d'esperar diferències significatives pel que fa a l'edat, ja que els pacients que reben tractaments crònics habitualment són individus grans amb patologia associada ( $p(0.0040)$ ). Ambdós grups presentaven una distribució per sexes molt similar. Taules XVII i XVIII.

Taula XVII - Comparativa Edat Intragrup.

n / %	$\leq 45$ anys	$> 45$ anys	Total
Control/Net	29 - 58.0 %	21 - 42.0 %	50 - 100 %
Control/Altres	14 - 29.2 %	34 - 70.8 %	48 - 100 %
Total	43 - 43.9 %	55 - 56.1 %	98 - 100 %

\*  $p(0.0040)$

Taula XVIII - Comparativa Sexe Intragrup.

n / %	Home	Dona	Total
Control/Net	26 - 52.0 %	24 - 48.0 %	50 - 100 %
Control/Altres	31 - 64.6 %	17 - 35.4 %	48 - 100 %
Total	57 - 58.2 %	41 - 41.8 %	98 - 100 %

\* p (0.2068)

Pel que fa als índexs de mesura no es varen trobar diferències significatives respecte la valoració d'engrandiment gingival en sentit vertical -GO p(0.4898)- ni en sentit horitzontal -MB p(0.3570)-; tampoc en referència a la placa bacteriana -PI p(0.8229)-, ni per la salut gingival -GI p(0.2016)-. Taules XIXa,b,c,d.

Taula XIXa - Comparativa GOg Intragrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Control/Net	50 - 100 %	0	50 - 100 %
Control/Altres	47 - 97.9 %	1 - 2.1 %	48 - 100 %
Total	97 - 99.0 %	1 - 1.0 %	98 - 100 %

\* p (0.4898) Test de Fisher

Taula XIXb - Comparativa MBg Intragrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Control/Net	49 - 98.0 %	1 - 2.0 %	50 - 100 %
Control/Altres	45 - 93.7 %	3 - 6.2 %	48 - 100 %
Total	94 - 95.9 %	4 - 4.1 %	98 - 100 %

\* p (0.3570) Test de Fisher

Taula XIXc - Comparativa Plg Intragrup.

n / %	≤ 2.5	> 2.5	Total
Control/Net	23 - 46.0 %	27 - 54.0 %	50 - 100 %
Control/Altres	21 - 43.7 %	27 - 56.3 %	48 - 100 %
Total	44 - 44.9 %	54 - 55.1 %	98 - 100 %

\*p (0.8229)

Taula XIXd - Comparativa Glg Intragrup.

n / %	≤ 1.5	> 1.5	Total
Control/Net	40 - 80.0 %	10 - 20.0 %	50 - 100 %
Control/Altres	33 - 68.7 %	15 - 31.3 %	48 - 100 %
Total	73 - 74.5 %	25 - 25.5 %	98 - 100 %

\*p (0.2016)

### 2.1.2.2/ Control/Càrdio-vascular (C-v) - Control/Altres

Encara que els individus d'aquests dos subgrups eren majoritàriament grans (> 45 anys) existiren diferències significatives pel que fa a l'edat  $p(0.0078)$ ; i en referència al sexe les diferències també foren significatives  $p(0.0319)$ . Taules XX i XXI.

Taula XX - Comparativa Edat Intragrup.

n / %	≤ 45 anys	> 45 anys	Total
Control/C-v	4 - 8.2 %	45 - 91.8 %	49 - 100 %
Control/Altres	14 - 29.2 %	34 - 70.8 %	48 - 100 %
Total	18 - 18.6 %	79 - 81.4 %	97 - 100 %

\*p (0.0078)



Taula XXI - Comparativa Sexe Intragrup.

n / %	Home	Dona	Total
Control/C-v	21 - 42.9 %	28 - 57.1 %	49 - 100 %
Control/Altres	31 - 64.6 %	17 - 35.4 %	48 - 100 %
Total	52 - 53.6 %	45 - 46.4 %	97 - 100 %

\* p (0.0319)

Pel que fa als índexs de mesura no es varen trobar diferències significatives respecte la valoració d'engrandiment gingival en sentit vertical -GO, p(0.2041)- ni en sentit horitzontal -MB p(0.3173)-; tampoc en referència a la placa bacteriana -PI p(0.7700)-, ni per la salut gingival -GI p(0.1135)-. Taules XXIIa,b,c,d.

Taula XXIIa - Comparativa GOg Intragrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Control/C-v	44 - 89.8 %	5 - 10.2 %	49 - 100 %
Control/Altres	47 - 97.9 %	1 - 2.1 %	48 - 100 %
Total	91 - 93.8 %	6 - 6.2 %	97 - 100 %

\* p (0.2041) Test de Fisher

Taula XXIIb - Comparativa MBg Intragrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Control/C-v	42 - 85.7 %	7 - 14.3 %	49 - 100 %
Control/Altres	45 - 93.7 %	3 - 6.2 %	48 - 100 %
Total	87 - 89.7 %	10 - 10.3 %	97 - 100 %

\* p (0.3173) Test de Fisher

Taula XXIIc - Comparativa Pla Intragrup.

n / %	≤ 2.5	> 2.5	Total
Control/C-v	20 - 40.8 %	29 - 59.2 %	49 - 100 %
Control/Altres	21 - 43.7 %	27 - 56.3 %	48 - 100 %
Total	41 - 42.3 %	56 - 57.7 %	97 - 100 %

\* p (0.7700)

Taula XXIIId - Comparativa Glg Intragrup.

n / %	≤ 1.5	> 1.5	Total
Control/C-v	26 - 53.1 %	23 - 46.9 %	49 - 100 %
Control/Altres	33 - 68.7 %	15 - 31.3 %	48 - 100 %
Total	59 - 60.8 %	38 - 39.2 %	97 - 100 %

\* p (0.1135)

### 2.1.2.3/ Control/Net - Control/Càrdio-vascular (C-v)

Com en el primer subgrup eren d'esperar diferències significatives més evidents respecte l'edat  $p(0.0000)$  ja que els pacients càrdio-vasculars són individus més grans que no pas els lliures de patologia. Ambdós grups presentaven una distribució per sexes molt similar Taules XXIII i XXIV.

Taula XXIII - Comparativa Edat Intragrup.

n / %	≤ 45 anys	> 45 anys	Total
Control/Net	29 - 58.0 %	21 - 42.0 %	50 - 100 %
Control/C-v	4 - 8.2 %	45 - 91.8 %	49 - 100 %
Total	33 - 33.3 %	66 - 66.7 %	99 - 100 %

\* p (0.0000)

Taula XXIV - Comparativa Sexe Intragrup.

n / %	Home	Dona	Total
Control/Net	26 - 52.0 %	24 - 48.0 %	50 - 100 %
Control/C-v	21 - 42.9 %	28 - 57.1 %	49 - 100 %
Total	47 - 47.5 %	52 - 52.5 %	99 - 100 %

\* p (0.3624)

Pel que fa als índexs de mesura:

■ *engrandiment gingival*, existiren diferències significatives en les valoracions generals tant per l'índex GOg -p(0.0267)- com pel d'MBg -p(0.0309)-; en canvi comparant les diferents localitzacions en les que s'esperava es presentés l'engrandiment -MBasv, MBaiv- aquestes diferències no foren estadísticament significatives. Taules XXVa,b

Taula XXVa - Comparativa GOg Intragrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Control/Net	50 - 100 %	0	50 - 100 %
Control/C-v	44 - 89.8 %	5 - 10.2 %	49 - 100 %
Total	94 - 94.9 %	5 - 5.1 %	99 - 100 %

\* p (0.0267) Test de Fisher

Taula XXVb - Comparativa MBg Intragrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Control/Net	49 - 98.0 %	1 - 2.0 %	50 - 100 %
Control/C-v	42 - 85.7 %	7 - 14.3 %	49 - 100 %
Total	91 - 91.9 %	8 - 8.1 %	99 - 100 %

\* p (0.0309) Test de Fisher

- placa bacteriana, no es presentaren diferències significatives -PI  $p(0.6029)$ - Taula XXVc

Taula XXVc - Comparativa Plg Intragrup.

n / %	≤ 2.5	> 2.5	Total
Control/Net	23 - 46.0 %	27 - 54.0 %	50 - 100 %
Control/C-v	20 - 40.8 %	29 - 59.2 %	49 - 100 %
Total	43 - 43.4 %	56 - 56.6 %	99 - 100 %

\*  $p(0.6029)$

- salut gingival, en aquest cas les diferències foren significatives -GI  $p(0.0045)$ - Taula XXVd.

Taula XXVd - Comparativa Glg Intragrup.

n / %	≤ 1.5	> 1.5	Total
Control/Net	40 - 80.0 %	10 - 20.0 %	50 - 100 %
Control/C-v	26 - 53.1 %	23 - 46.9 %	49 - 100 %
Total	66 - 66.7 %	33 - 33.3 %	99 - 100 %

\*  $p(0.0045)$

Les diferents comparacions realitzades ens han permès agrupar tots els subjectes de la població control i constituir el grup Control/Total. Aquest grup és el que utilitzarem més endavant per comparar-lo amb els subjectes del grup casos -pacients tractats amb calciantagonistes-.

Encara que ens hàgim trobat algunes diferències estadísticament significatives pel que fa als índexs de mesura, aquestes les trobem quan manipulem la mostra i comparem subgrups extrems (Control/Net versus Control/Càrdio-vascular).

També s'han presentat diferències respecte l'edat dels individus controls, i és per això que en l'apartat anàlisi bivariant dels factors de confusió, comprovarem si es podia establir algun tipus de correlació entre l'engrandiment gingival i altres paràmetres qualitatiu/quantitatiu.

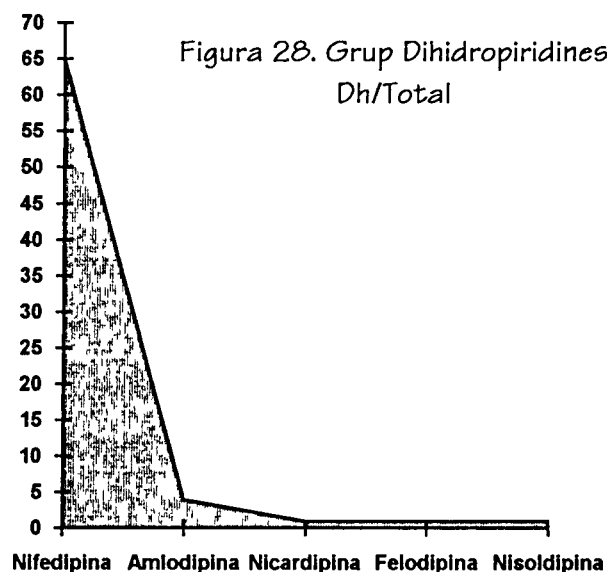
## 2.2 - Població Casos.

El grup casos (n=118) es trobava constituït pels pacients tractats amb fàrmacs de la família dels bloquejadors dels canals del calci: dihidropiridines, diltiazem i verapamil.

### 2.2.1 - Descriptiva de la població casos.

Es va classificar la població casos en tres grups depenent del fàrmac utilitzat i la distribució resultant fou:

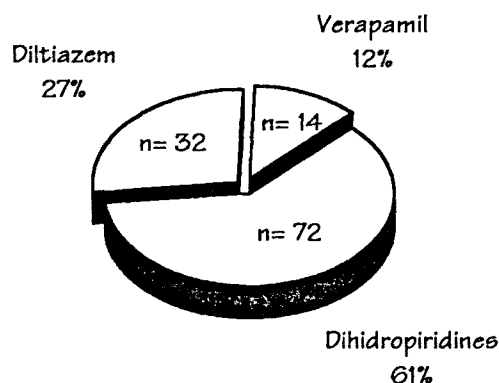
- Dihidropiridines (n=72), consumidors de nifedipina (65) i altres dihidropiridines: amlodipina (4), nicardipina (1), felodipina (1) i nisoldipina (1). Figura 28.



Dins del grup de les dihidropiridines (DhTotal) es subclassificaren els pacients entre els que no rebien cap fàrmac associat a la dihidropiridina (Dihidropiridina/Neta n=24), i els que seguien un tractament concomitant amb d'altres fàrmacs (Dihidropiridina/No-Neta n=48).

- Diltiazem (n=32) i Verapamil (n=14), que també seguien pautes d'associació farmacològica, però que degut al reduït nombre d'individus, no els subclassificàrem. Figura 29.

Figura 29 - Distribució dels individus de la mostra casos. Grups Farmacològics



#### 2.2.1.1/ Dihidropiridines -n=72-

##### □ Antecedents Mèdics

Aquest grup presentava una distribució per sexes del 67% d'homes i del 33% de dones; i respecte l'edat el 99% de la mostra eren majors de 45 anys. Figura 30.

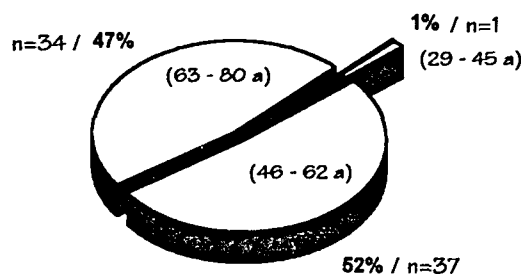
En referència als hàbits tòxics de la mostra un 53% eren no fumadors i el 40% eren exfumadors; el 85% no eren bebedors habituals. Taula XXVI.

En funció dels antecedents patològics el 54% eren pacients hipertensos i el 45% restant patien una cardiopatia isquèmica -angor i/o infart de miocardi-.

Respecte als altres hàbits: higiene oral el 43% no es raspallava mai i el percentatge restant ho feia almenys un cop a dies alterns; el 30% eren bruxistes i el 10% respiradors orals. El 33% de la mostra era portadora d'algun tipus de pròtesi dental. Taula XXVI.

Figura 30 - Distribució per intervals d'edat dels individus de la mostra casos. Grup Tractat amb Dihidropiridines (Dh/Total).

Rang 37 - 80 / Mitjana 61.47 / Desviació Estàndard 8.45



#### □ Exploració Clínica

A nivell clínic la dent menys present en ambdós maxil·lars era la primera molar (43% d'absència), i el sector anterior -de canina a canina- la seva permanència era superior al 88%. Taula XXVII.

Pel que fa a la patologia mucosa s'enregistraren: 1 leucoplàsia, 1 líquen pla, 1 hemangioma i 3 diàpneusies. Cap dels individus d'aquest grup havien rebut mai tractament periodontal.

Taula XXVII - Planell Dentari. Percentatge de dents presents

Primer Quadrant	%	%	Segon Quadrant
11	94.4	91.7	21
12	83.3	79.2	22
13	84.7	91.7	23
14	63.9	72.2	24
15	65.3	69.4	25
16	54.2	56.9	26
17	63.9	68.1	27
47	79.2	68.1	37
46	59.7	56.9	36
45	84.7	76.4	35
44	94.4	90.3	34
43	98.6	97.2	33
42	88.9	86.1	32
41	79.2	81.9	31
Quart Quadrant	%	%	Tercer Quadrant

El grup dihidropiridines presentava una prevalença d'engrandiment gingival -GO- del 33.3% (n=24), sent la localització més freqüent la ínfero-vestibular 27.8% (n=20), seguida de la súpero-vestibular 20% (n=14); i en ambdues localitzacions el grau d'engrandiment era lleu. Taules XXVIIIa i XXXVa.

Respecte al sobrecreixement nòdul-papil·lar - MB- la prevalença fou del 51.4% (n=37), sent la localització més prevalent la ínfero-vestibular 47.2% (n=34), seguida de la ínfero-lingual i la súpero-vestibular 26.4% (n=19) i 24.3% (n=17) respectivament; presentant gairebé tots ells un creixement inferior als 2mm, però en aproximadament el 7% (n=5) dels afectats l'engrandiment nòdul-papil·lar anava més enllà d'aquests 2mm en alguna de les localitzacions comentades. Taules XXVIIIb i XXXVb.



Tenint en compte la *placa bacteriana -PI-* el 58.3% d'aquest grup presentava un valor entre 2 i 3 segons l'índex de Quigley-Hein, i en el percentatge restant 41.7% aquest era superior a 3 -placa que cobreix >1/3 de la corona clínica-; i en les diferents localitzacions presentaven uns percentatges similars exceptuant la localització súpero-palatina, on l'acúmulo de placa bacteriana es presentava en el 74.3% amb uns valors inferiors a 3. Taules XXVIIIc i XXXVc.

Referent a la *salut gingival -GI-*, la inflamació fou de lleu a moderada en un 76% i similar en les diferents localitzacions, exceptuant la súpero-palatina on la inflamació era majoritàriament lleu. Taules XXVIII d i XXXVd.

Respecte a la *profunditat de sondatge -PS-* el 40.3% presentaven un valor promig entre 3-5mm.

■ El grup dihidropiridines s'ha subclassificat en:

■ els pacients que no rebien cap fàrmac associat a la dihidropiridina: Dihidropiridina/Neta (n=24), i

■ els que segueixen un tractament concomitant amb d'altres fàrmacs Dihidropiridina/NoNeta (n=48).

La prevalença d'*engrandiment gingival*: Taules XXVIIIa,b.

□ Dihidropiridina/Neta, en sentit vertical -GO- fou del 33.3% ( n=8), i en sentit horitzontal -MB- aquest fou del 50% (n=12).

□ Dihidropiridina/NoNeta, en sentit vertical -GO- fou del 33.3% (n=16), i en sentit horitzontal -MB- del 52.1% (n=25).

□ Les localitzacions més afectades d'aquests dos subgrups -Dh/Neta i Dh/NoNeta- segueixen una distribució similar al grup Dihidropiridina/Total.

Respecte l'índex de placa -PI- i l'índex gingival -GI-, els percentatges també eren equivalents al grup Dihidropiridina/Total. Taules XXVIIIc,d.

■ Relació dosi/any del subgrup tractat amb nifedipina. Taula XXIX.

Els individus tractats amb la nifedipina (n=65), el 50% (n=33) de la mostra feia més de dos anys que seguia tractament amb aquesta dihidropiridina; i pel que fa a les dosis, majoritàriament aquestes fluctuaven entre els 30-60 mg de nifedipina/dia (89% / n=58).

Taula XXIX - Descripció de la dosi i temps de tractament amb nifedipina.

Dosi (mg/dia)	20	30	40	60	80	Total
n	6	12	36	10	1	65
%	9.2	18.5	55.4	15.4	1.5	100

Temps (m)	>6	6-9	9-12	12-18	18-24	24-36	>36	Total
n	16	2	5	7	2	10	23	65
%	24.5	3.1	7.7	10.8	3.1	15.4	35.4	100

Amb la intenció de poder establir algun tipus de correlació entre l'engrandiment i la dosi/temps de tractament amb la nifedipina, es creà un valor que podríem anomenar Quantitat de fàrmac acumulat -mg de nifedipina/any-.

La distribució de la mostra casos fou d'aquesta manera diferenciada entre dos subgrups en funció de la dosi acumulada:

nifedipina baixa -Nif/Baixa- i nifedipina alta -Nif/Alta-:

■ Nif/Baixa, 5.4 - 25.8 mg nifedipina/any → 49.2% (n=32)

■ Nif/Alta, 27.4 - 87.3 mg nifedipina/any → 50.8% (n=33)

La prevalença d'engrandiment gingival: Taula XXXIab.

□ Nifedipina/Baixa, el sobrecreixement en sentit vertical -GO- fou del 25% (n=8), i en sentit horitzontal -MB- aquest fou del 40.6% (n=13).

□ Nifedipina/Alta, el sobrecreixement en sentit vertical -GO- fou del 42.4% (n=14), i en sentit horitzontal -MB- del 60.6% (n=20).

□ Les localitzacions més afectades d'aquests dos subgrups, segueixen una distribució similar al grup Nifedipina/Total.

Respecte l'índex de placa -PI- i l'índex gingival -GI-, els percentatges també eren equivalents al grup Dihidropirina/Total. Taules XXXIcd.

2.2.1.2/ Diltiazem. n=32

□ Antecedents Mèdics

Aquest grup presentava una *distribució per sexes* del 53% de dones i 47% d'homes; i pel que fa a l'edat el 97% de la mostra eren majors de 45 anys. Figura 31.

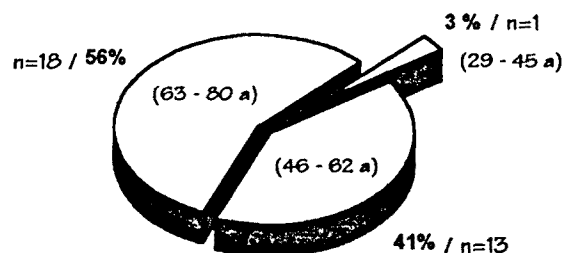
En referència als *hàbits tòxics* de la mostra el 56% eren no fumadors i el 37% eren exfumadors; el 84% no eren bebedors habituals. Taula XXXII.

En funció dels *antecedents patològics* el 24% eren hipertensos i el 75% afectats de cardiopatia isquèmica -angor i/o infart-.

Respecte als *altres hàbits*: higiene oral el 50% no es raspallava mai; el 18.8% eren bruxistes i el 9.4% eren respiradors orals. El 34.4% de la mostra era portadora d'algun tipus de pròtesi dental. Taula XXXII.

Figura 31 - Distribució per intervals d'edat dels individus de la mostra casos. Grup Tractat amb Diltiazem.

Rang 43 - 80 / Mitjana 63.65 / Desviació Estàndard 8.62



□ Exploració Clínica

A nivell clínic la dent menys present en ambdós maxil·lars era la primera molar -40.6% d'absència-, i el sector anterior -de canina a canina- la seva permanència era superior al 90%. Taula XXXIII.

Taula XXXIII - Planell Dentari. Percentatge de dents presents

Primer Quadrant	%	%	Segon Quadrant
11	93.8	93.8	21
12	90.6	78.1	22
13	93.8	93.8	23
14	62.5	56.3	24
15	53.1	62.5	25
16	50.0	62.5	26
17	62.5	53.1	27
47	68.8	62.5	37
46	68.2	56.3	36
45	84.4	84.4	35
44	90.6	84.4	34
43	100	100	33
42	90.6	87.5	32
41	81.3	78.1	31
Quart Quadrant	%	%	Tercer Quadrant

Pel que fa a la patologia mucosa s'enregistraren: 4 hemangiomes i 3 diapneusies. Cap dels individus d'aquest grup havia rebut mai tractament periodontal.

El grup del diltiazem presentava una prevalença d'engrandiment gingival -GO- en sentit vertical del 31.3% (n=10), sent la localització més freqüent la ínfero-vestibular 18.8% (n=6), seguida de la súper-vestibular 12.5% (n=4); i en ambdues localitzacions el grau d'engrandiment era lleu. Taula XXXIVa i Taula XXXVa.

Respecte a al sobrecreixement nòdul-papil·lar -MB- en sentit horitzontal la prevalença fou del 50% (n=16), sent la localització més prevalent la ínfero-vestibular 50% (n=16), seguida de la súpero-vestibular i ínfero-lingual 22.6% (n=7) i 18.8% (n=6) respectivament; presentant gairebé tots ells un creixement inferior als 2mm. Taula XXXIVb i XXXVb.

Tenint en compte la placa bacteriana -PI- el 59.4% presentava un valor superior a 3 segons l'índex de Quigley-Hein -banda de placa que cobreix més d'1/3 de la corona clínica-; i en les diferents localitzacions presentaven uns percentatges similars exceptuant la localització súpero-palatina, on l'acúmulo de placa bacteriana es presentava en el 68.7 % a uns valors inferiors a 3. Taula XXXIVc i XXXVc.

Referent a la salut gingival -GI-, la inflamació fou de lleu a moderada en un 90% segons l'índex de Löe i Silness i similar en les diferents localitzacions, exceptuant la súpero palatina on la inflamació fou sensiblement més lleu. Taula XXXIVd i XXXVd.

En quant a la profunditat de sondatge -PS- el valor promig fluctuava entre 3 i 5mm en el 34.4% de la mostra.

2.2.1.3/ Verapamil. n=14

□ Antecedents Mèdics

Aquest grup presentava una distribució per sexes del 57.1% de dones i del 42.9% d'homes; i pel que fa a l'edat el 100% eren majors de 45 anys. Figura 32.

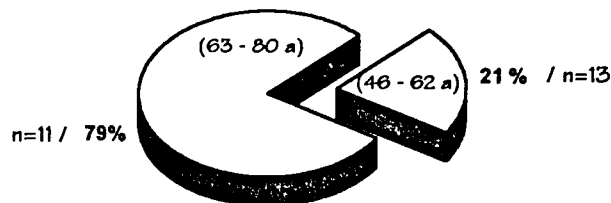
En referència als hàbits tòxics de la mostra el 71.4% eren no fumadors i el 28.6% eren exfumadors; el 85.7% no eren bebedors habituals. Taula XXXII

En funció dels antecedents patològics el 46% patien algun tipus d'arítmia cardíaca, 23% eren hipertensos, el 30% afectats de cardiopatia isquèmica -angor i/o infart-.

Respecte als altres hàbits: higiene oral el 35.7% no es raspallava mai i el percentatge restant ho feia almenys un cop a dies alterns; el 21.4% eren bruxistes i el 7.1% eren respiradors orals. El 50% de la mostra era portadora d'algun tipus de pròtesi dental. Taula XXXII.

Figura 32 - Distribució per intervals d'edat dels individus de la mostra casos. Grup Tractat amb Verapamil.

Rang 51 - 75 / Mitjana 65.71 / Desviació Estàndard 8.06



□ *Exploració Clínica*

A nivell clínic la dent menys present en ambdós maxil·lars era la primera molar (45% d'absència), i el sector anterior -de canina a canina- la seva permanència era superior al 90%. Taula XXXVI.

Taula XXXVI - Planell Dentari. Percentatge de dents presents

Primer Quadrant	%	%	Segon Quadrant
11	92.9	85.7	21
12	85.7	71.4	22
13	92.9	92.9	23
14	50.0	57.1	24
15	64.3	57.1	25
16	57.1	57.1	26
17	78.6	50.0	27
47	85.7	71.4	37
46	57.1	50.0	36
45	92.9	85.7	35
44	92.9	85.7	34
43	100	100	33
42	100	100	32
41	100	100	31
Quart Quadrant	%	%	Tercer Quadrant

Pel que fa a la patologia de mucosa s'enregistrà 1 hemangioma. Cap dels individus d'aquest grup havia rebut mai tractament periodontal.

El grup del verapamil presentava una prevalença d'engrandiment gingival -GO- en sentit vertical del 21.4% (n=3), sent la localització més freqüent la ínfero i la súpero-vestibular 14.3% (n=2) i en ambdues localitzacions el grau d'engrandiment era lleu. Taules XXXIVa i XXXVa.



Respecte al sobrereixement *nòdul-papil·lar -MB-* en sentit horitzontal la prevalença fou del 35.7% (n=5), sent la localització més prevalent la ínfero-vestibular 35.7% (n=5), seguida de la súpero-vestibular i ínfero-lingual 15% (n=2); presentant gairebé tots ells un creixement inferior als 2mm. Taules XXXIV i XXXVb.

Tenint en compte la *placa bacteriana -PI-* el 71.4% presentava un valor entre 2 i 3 -banda de placa que no va més enllà d'1/3 de la corona clínica- segons l'índex de Quigley-Hein; i en les diferents localitzacions presentaven uns percentatges similars exceptuant la localització ínfero-lingual, on l'acúmulo de placa bacteriana tenia un valor extrem. Taules XXXIVc i XXXVc.

Referent a la *salut gingival -GI-*, la inflamació fou moderada en un 79% segons l'índex de Löe i Silness i similar en les diferents localitzacions, exceptuant la súpero palatina on la inflamació era sensiblement més lleu. Taules XXXIVd i XXXVd.

Respecte la *profunditat de sondatge -PS-* el 21.4% presentaven uns valors promitjos entre 3 i 5 mm.

Taula XXVI - Grup Casos/Dihidropiridines - Descripció Variables Qualitatives.

n / %		Dh/Total n=72	Dh/Net n=24	Dh/NoNeta n=48
Sexe	M.	48 - 66.7 %	16 - 66.7 %	32 - 66.7 %
	F.	24 - 33.3 %	8 - 33.3 %	16 - 33.3 %
Edat	≤ 28 a.	0	0	0
	≤ 45 a.	1 - 1.4 %	0	1 - 2.1 %
	≤ 62 a.	37 - 51.4 %	9 - 37.5 %	28 - 58.3 %
	≤ 80 a.	34 - 47.2 %	15 - 62.5 %	19 - 39.6 %
Tabac	Sí	5 - 6.9 %	2 - 8.3 %	3 - 6.2 %
	No	38 - 52.8 %	16 - 66.7 %	22 - 45.8 %
	Ex fum	29 - 40.3 %	6 - 25.0 %	23 - 47.9 %
Alcohol	Sí	11 - 15.3 %	4 - 16.7 %	7 - 14.6 %
	No	61 - 84.7 %	20 - 83.3 %	41 - 85.4
Bruxisme	Sí	22 - 30.6 %	8 - 33.3 %	14 - 29.2 %
	No	50 - 69.4 %	16 - 66.7 %	34 - 70.8 %
Resp Or.	Sí	7 - 9.7 %	2 - 8.3 %	5 - 10.4 %
	No	65 - 90.3 %	22 - 91.7 %	43 - 89.6 %
Pròtesi	Sí	24 - 33.3 %	8 - 33.3 %	16 - 33.3 %
	No	48 - 66.7 %	66 - 66.7 %	32 - 66.7 %
Raspallat	Sí ★	41 - 56.9 %	13 - 54.2 %	28 - 58.3 %
	No	31 - 43.1 %	11 - 45.8 %	20 - 41.7 %

Dh/Total - individus tractats amb dihidropiridines Dh/Net - individus no tractats amb fàrmacs concomitants,  
Dh/NoNeta - individus tractats amb fàrmacs concomitants, M - Masculi, F - Femer, Resp Or - Respirador Oral,  
★ - Individus que es raspallen almenys un cop a dies alterns

Taula XXVIII - Grup Casos/Dihidropiridines - Descripció Variables Quantitatives.  
Índex d'engrandiment Gingival -GO- D'Angelopoulos i Goaz

n / %		Dh/Total n=72	Dh/Net n=24	Dh/NoNeta n=48
GOg	= 0	48 - 66.7 %	16 - 66.7 %	32 - 66.7 %
	> 0	24 - 33.3 %	8 - 33.3 %	16 - 33.3 %
GOR	= 0	48 - 66.7 %	16 - 66.7 %	32 - 66.7 %
	≤ 1	24 - 33.3 %	8 - 33.3 %	16 - 33.3 %
	≤ 2	0	0	0
	≤ 3	0	0	0

Dh/Total - individus tractats amb dihidropiridines, Dh/Net - individus no tractats amb fàrmacs concomitants,  
Dh/NoNeta - individus tractats amb fàrmacs concomitants, GOg - Índex general, hi ha o no hi ha engrandiment,  
GOR - Índex rectificat, gradació de l'engrandiment -lleu, moderat i sever-,

Taula XXVIIIb - Grup Casos/Dihidropiridines - Descripció Variables Quantitatives.  
Índex Nòdul-papil·lar-MB-

n / %		Dh/Total n=72	Dh/Neta n=24	Dh/NoNeta n=48
MBg	= 0	35 - 48.6 %	12 - 50.0 %	23 - 47.9 %
	> 0	37 - 51.4 %	12 - 50.0 %	25 - 52.1 %
MBr	= 0	35 - 48.6 %	12 - 50.0 %	23 - 47.9 %
	≤ 1	37 - 51.4 %	12 - 50.0 %	25 - 52.1 %
	≤ 2	0	0	0

Dh/Total - individus tractats amb dihidropiridines, Dh/Neta - individus no tractats amb fàrmacs concomitants, Dh/NoNeta - individus tractats amb fàrmacs concomitants, MBg - Índex general, hi ha o no hi ha engrandiment, MBr - Índex rectificat, gradació de l'engrandiment.

Taula XXVIIIc - Grup Casos/Dihidropiridines - Descripció Variables Quantitatives.  
Índex de Placa Bacteriana -PI- de Quigley-Hein

n / %		Dh/Total n=72	Dh/Neta n=24	Dh/NoNeta n=48
PIg	≤ 2.5	18 - 25.0 %	5 - 20.8 %	13 - 27.1 %
	> 2.5	54 - 75.0 %	19 - 79.2 %	35 - 72.9 %
PIr	≤ 1	0	0	0
	≤ 3	42 - 58.3 %	15 - 62.5 %	27 - 56.2 %
	≤ 5	30 - 41.7 %	9 - 37.5 %	21 - 43.7 %

Dh/Total - individus tractats amb dihidropiridines, Dh/Neta - individus no tractats amb fàrmacs concomitants, Dh/NoNeta - individus tractats amb fàrmacs concomitants, PIg - Índex general, simplificació de l'acumul de placa, PIr, índex rectificat, gradació de l'acumul de placa

Taula XXXVIII d - Grup Casos/Dihidropiridines - Descripció Variables Quantitatives.  
Índex de Salut Gingival -GI- de Löe i Silness

n / %		Dh/Total n=72	Dh/Neta n=24	Dh/NoNeta n=48
GIg	≤ 1.5	35 - 48.6 %	11 - 45.8 %	24 - 50.0 %
	> 1.5	37 - 51.4 %	13 - 54.2 %	24 - 50.0 %
GIr	= 0	0	0	0
	≤ 1	7 - 9.7 %	0	7 - 14.6 %
	≤ 2	55 - 76.4 %	20 - 83.3 %	35 - 72.9 %
	≤ 3	10 - 13.9 %	4 - 16.7 %	6 - 12.5 %

Dh/Total - individus tractats amb dihidropiridines, Dh/Neta - individus no tractats amb fàrmacs concomitants, Dh/NoNeta - individus tractats amb fàrmacs concomitants, GIg - Índex general, simplificació de salut gingival, GIr, índex rectificat, gradació de salut gingival

Taula XXX - Grup Casos/Nifedipina - Descripció Variables Qualitatives.

n / %		Nif/Total n=65	Nif/Alta n=33	Nif/Baixa n=32
Sexe	M.	42 - 64.6 %	18 - 54.5 %	24 - 75.0 %
	F.	23 - 35.4 %	15 - 45.5 %	8 - 25.0 %
Edat	≤ 28 a.	0	0	0
	≤ 45 a.	1 - 1.5 %	0	1 - 3.1 %
	≤ 62 a.	34 - 52.3 %	15 - 45.5 %	19 - 59.4 %
	≤ 80 a.	30 - 46.2 %	18 - 54.5 %	12 - 37.5 %
Tabac	Sí	4 - 6.2 %	1 - 3.0 %	3 - 9.4 %
	No	33 - 50.8 %	19 - 57.6 %	14 - 43.7 %
	Ex fum	28 - 43.1 %	13 - 39.4 %	15 - 46.9 %
Alcohol	Sí	11 - 16.9 %	3 - 9.1 %	8 - 25.0 %
	No	54 - 83.1 %	30 - 99.9 %	24 - 75.0 %
Bruxisme	Sí	20 - 30.8 %	12 - 36.4 %	8 - 25.0 %
	No	45 - 69.2 %	21 - 63.6 %	24 - 75.0 %
Resp Or.	Sí	6 - 9.2 %	1 - 3.0 %	5 - 15.6 %
	No	59 - 90.8 %	32 - 97.0 %	27 - 84.4 %
Pròtesi	Sí	19 - 29.2 %	9 - 27.3 %	10 - 31.3 %
	No	46 - 70.8 %	24 - 72.7 %	22 - 68.7 %
Raspallat	Sí ★	36 - 55.4 %	16 - 48.5 %	20 - 62.5 %
	No	29 - 44.6 %	17 - 51.5 %	12 - 37.5 %

Nif/Total - individus tractats amb Nifedipina, Nif/Alta - valor elevat dosi/temps de nifedina,  
 Nif/Baixa - valor disminuït dosi/temps de nifedipina M - Masculí, F - Femení, Resp Or - Respirador Oral,  
 ★ - Individus que es raspallen almenys un cop a dies alterns

Taula XXXIa - Grup Control/Nifedipina - Descripció Variables Quantitatives.  
 Índex d'engrandiment Gingival -G0- D'Angelopoulos i Goaz

n / %		Nif/Total n=65	Nif/Alta n=33	Nif/Baixa n=32
G0g	= 0	43 - 66.2 %	19 - 57.6 %	24 - 75.0 %
	> 0	22 - 33.8 %	14 - 42.4 %	8 - 25.0 %
G0r	= 0	43 - 66.2 %	19 - 57.6 %	24 - 75.0 %
	≤ 1	22 - 33.8 %	14 - 42.4 %	8 - 25.0 %
	≤ 2	0	0	0
	≤ 3	0	0	0

Nif/Total - individus tractats amb Nifedipina, Nif/Alta - valor elevat dosi/temps de nifedina,  
 Nif/Baixa - valor disminuït dosi/temps de nifedipina, Gog - Índex general, hi ha o no hi ha engrandiment,  
 GOr - Índex rectificat, gradació de l'engrandiment -lleu, moderat i sever,

Taula XXXIb - Grup Control/Nifedipina - Descripció Variables Quantitatives.  
Índex Nòdul-papil·lar-MB-

n / %		Nif/Total n=65	Nif/Alta n=33	Nif/Baixa n=32
MBg	= 0	32 - 49.2 %	13 - 39.4 %	19 - 59.4 %
	> 0	33 - 50.8 %	20 - 60.2 %	13 - 40.6 %
MBr	= 0	32 - 49.2 %	13 - 39.4 %	19 - 59.4 %
	≤ 1	33 - 50.8 %	20 - 60.2 %	13 - 40.6 %
	≤ 2	0	0	0

Nif/Total - individus tractats amb Nifedipina, Nif/Alta - valor elevat dosi/temps de nifedina,  
Nif/Baixa - valor disminuït dosi/temps de nifedipina, MBg - Índex general, hi ha o no hi ha engrandiment,  
MBr - índex rectificat, gradació de l'engrandiment

Taula XXXIc - Grup Control/Nifedipina - Descripció Variables Quantitatives.  
Índex de Placa Bacteriana -PI- de Quigley-Hein

n / %		Nif/Total n=65	Nif/Alta n=33	Nif/Baixa n=32
PIg	≤ 2.5	16 - 24.6 %	7 - 21.2 %	9 - 28.1 %
	> 2.5	49 - 75.4 %	26 - 78.8 %	23 - 71.9 %
PIr	≤ 1	0	0	0
	≤ 3	37 - 56.9 %	18 - 54.5 %	19 - 59.4 %
	≤ 5	28 - 43.1 %	15 - 45.5 %	13 - 40.6 %

Nif/Total - individus tractats amb Nifedipina, Nif/Alta - valor elevat dosi/temps de nifedina,  
Nif/Baixa - valor disminuït dosi/temps de nifedipina, PIg - Índex general, simplificació de l'acumul de placa  
PIr - índex rectificat, gradació de l'acumul de placa

Taula XXXId - Grup Control/Nifedipina - Descripció Variables Quantitatives.  
Índex de Salut Gingival -GI- de Loe i Silness

n / %		Nif/Total n=65	Nif/Alta n=33	Nif/Baixa n=32
GIg	≤ 1.5	32 - 49.2 %	15 - 45.4 %	12 - 37.5 %
	> 1.5	33 - 50.8 %	18 - 54.6 %	20 - 62.5 %
GIr	= 0	0	0	0
	≤ 1	7 - 10.8 %	5 - 15.2 %	2 - 6.2 %
	≤ 2	49 - 75.4 %	22 - 66.6 %	27 - 84.4 %
	≤ 3	9 - 13.8 %	6 - 18.2 %	3 - 9.4 %

Nif/Total - individus tractats amb Nifedipina, Nif/Alta - valor elevat dosi/temps de nifedina,  
Nif/Baixa - valor disminuït dosi/temps de nifedipina, GIg - Índex general, simplificació de salut gingival,  
GIr - índex rectificat, gradació de salut gingival

Taula XXXII - Grup Casos/Diltiazem i Verapamil- Descripció Variables Qualitatives.

n / %		Diltiazem n=32	Verapamil n=14
Sexe	M.	15 - 46.9 %	6 - 42.9 %
	F.	17 - 53.1 %	8 - 57.1 %
Edat	≤ 28 a.	0	0
	≤ 45 a.	1 - 3.1 %	0
	≤ 62 a.	13 - 40.6 %	3 - 21.4 %
	≤ 80 a.	18 - 56.2 %	11 - 78.6 %
Tabac	Sí	2 - 6.2 %	0
	No	18 - 56.2 %	10 - 71.4 %
	Ex fum	12 - 37.5 %	4 - 28.6 %
Alcohol	Sí	5 - 15.6 %	2 - 14.3 %
	No	27 - 84.4 %	12 - 85.7 %
Bruxisme	Sí	6 - 18.8 %	3 - 21.4 %
	No	26 - 81.2 %	11 - 78.6 %
Resp Or.	Sí	3 - 9.4 %	1 - 7.1 %
	No	29 - 90.6 %	13 - 92.9 %
Pròtesi	Sí	11 - 34.4 %	7 - 50.0 %
	No	21 - 65.6 %	7 - 50.0 %
Raspallat	Sí ★	16 - 50.0 %	9 - 64.3 %
	No	16 - 50.0 %	5 - 35.7 %

M - Masculí, F - Femení Resp Or - Respirador Oral  
 ★ - Individus que es raspallen almenys un cop a dies alterns

Taula XXXIVa - Grup Control/Verapamil i Diltiazem- Descripció Variables Quantitatives.  
 Índex d'engrandiment Gingival -GO- D'Angelopoulos i Goaz

n / %		Diltiazem n=32	Verapamil n=14
GOg	= 0	22 - 68.7 %	11 - 78.6 %
	> 0	10 - 31.3 %	3 - 21.4 %
GOr	= 0	22 - 68.7 %	11 - 78.6 %
	≤ 1	10 - 31.3 %	3 - 21.4 %
	≤ 2	0	0
	≤ 3	0	0

GOg - Índex general, hi ha o no hi ha engrandiment,  
 GOr - Índex rectificat, gradació de l'engrandiment -lleu, moderat i sever-

Taula XXXIVb - Grup Control/Verapamil i Diltiazem- Descripció Variables Quantitatives.  
Índex Nòdul-papil.lar-MB-

n / %		Diltiazem n=32	Verapamil n=14
MBg	= 0	16 - 50.0 %	9 - 64.3 %
	> 0	16 - 50.0 %	5 - 35.7 %
MBr	= 0	16 - 50.0 %	9 - 64.3 %
	≤ 1	16 - 50.0 %	5 - 35.7 %
	≤ 2	0	0

MBg - Índex general, hi ha o no hi ha engrandiment,  
MBr - Índex rectificat, gradació de l engrandiment

Taula XXXIVc - Grup Control/Verapamil i Diltiazem- Descripció Variables Quantitatives.  
Índex de Placa Bacteriana -PI- de Quigley-Hein

n / %		Diltiazem n=32	Verapamil n=14
PIg	≤ 2.5	8 - 25.0 %	4 - 28.6 %
	> 2.5	24 - 75.0 %	10 - 71.4 %
PIr	≤ 1	0	0
	≤ 3	13 - 40.6 %	10 - 71.4 %
	≤ 5	19 - 59.4 %	4 - 28.6 %

PIg - Índex general, simplificació de l'acumul de placa  
PIr, index rectificat, gradacio de l'acumul de placa

Taula XXXIVd - Grup Control/Verapamil i Diltiazem- Descripció Variables Quantitatives.  
Índex de Salut Gingival -GI- de Loe i Silness

n / %		Diltiazem n=32	Verapamil n=14
GIg	≤ 1.5	12 - 37.5 %	7 - 50.0 %
	> 1.5	20 - 62.5 %	7 - 50.0 %
GIr	= 0	0	0
	≤ 1	1 - 3.1 %	2 - 14.3 %
	≤ 2	29 - 90.6 %	11 - 78.6 %
	≤ 3	2 - 6.2 %	1 - 7.1 %

GIg - Índex general, simplificació de salut gingival,  
GIr, index rectificat, gradació de salut gingival

Taula XXXVa - Índex d'Engrandiment Gingival -GO- d'Angelopoulos i Goaz. Sublocalitzacions.

n / %			Dh/Total n=72	Diltiazem n=32	Verapamil n=14
GOg	GOasv.	= 0	56 - 80.0 %	28 - 87.5 %	12 - 85.7 %
		> 0	14 - 20.0 %	4 - 12.5 %	2 - 14.3 %
GOr	GOasv	= 0	56 - 80.0 %	28 - 87.5 %	12 - 85.7 %
		≤ 1	14 - 20.0 %	4 - 12.5 %	2 - 14.3 %
		≤ 2	0	0	0
		≤ 3	0	0	
GOg	GOaiv	= 0	52 - 72.2 %	26 - 81.2 %	12 - 85.7 %
		> 0	20 - 27.8 %	6 - 18.8 %	2 - 14.3 %
GOr	GOaiv	= 0	52 - 72.2 %	26 - 81.2 %	12 - 85.8 %
		≤ 1	20 - 27.8 %	6 - 18.8 %	1 - 7.1 %
		≤ 2	0	0	1 - 7.1 %
		≤ 3	0	0	0
GOg	GOail	= 0	67 - 93.1 %	29 - 90.6 %	13 - 92.9 %
		> 0	5 - 6.9 %	3 - 9.4 %	1 - 7.1 %
GOr	GOail	= 0	67 - 93.1 %	29 - 90.6 %	13 - 92.9 %
		≤ 1	5 - 6.9 %	3 - 9.4 %	1 - 7.1 %
		≤ 2	0	0	0
		≤ 3	0	0	0
GOg	GOasp	= 0	66 - 94.3 %	30 - 93.7 %	13 - 92.9 %
		> 0	4 - 5.7 %	2 - 6.2 %	1 - 7.1 %
GOr	GOasp	= 0	66 - 94.3 %	30 - 93.7 %	13 - 92.9 %
		≤ 1	4 - 5.7 %	2 - 6.2 %	1 - 7.1 %
		≤ 2	0	0	0
		≤ 3	0	0	0

DhTotal - individus tractats amb qualsevol dihidropiridina, GO - Índex general, hi ha o no hi ha engrandiment, GOr - Índex rectificat, gradació de l'engrandiment -lleu, moderat i sever-, GOasv, antero-supero-vestibular; GOaiv - antero-infero-vestibular; GOail - antero-infero-lingual, GOasp - antero-supero-palati



Taula XXXVb - Índex d'Engrandiment Nòdul-papil·lar -MB-. Sublocalitzacions.

n / %			Dh/Total n=72	Diltiazem n=32	Verapamil n=14
MBg	MBasv.	= 0	53 - 75.7 %	24 - 77.4 %	11 - 84.6 %
		> 0	17 - 24.3 %	7 - 22.6 %	2 - 15.4 %
MBr	MBasv	= 0	53 - 75.7 %	24 - 77.4 %	11 - 84.6 %
		≤ 1	16 - 22.9 %	6 - 19.4 %	1 - 7.7 %
		≤ 2	1 - 1.4 %	1 - 3.2 %	1 - 7.7 %
MBg	Mbaiv	= 0	38 - 52.8 %	16 - 50.0 %	9 - 64.3 %
		> 0	34 - 47.2 %	16 - 50.0 %	5 - 35.7 %
MBr	Mbaiv	= 0	38 - 52.8 %	16 - 50.0 %	9 - 64.3 %
		≤ 1	29 - 40.3 %	16 - 50.0 %	4 - 28.6 %
		≤ 2	5 - 6.9	0	1 - 7.1 %
MBg	MBail	= 0	53 - 73.6 %	26 - 81.2 %	12 - 85.7 %
		> 0	19 - 26.4 %	6 - 18.8 %	2 - 14.3 %
MBr	MBail	= 0	53 - 73.6 %	26 - 81.2 %	12 - 85.8 %
		≤ 1	18 - 25.0 %	6 - 18.8 %	1 - 7.1 %
		≤ 2	1 - 1.4 %	0	1 - 7.1 %
MBg	MBasp	= 0	66 - 94.3 %	28 - 90.3 %	12 - 92.3 %
		> 0	4 - 5.7 %	3 - 9.7 %	1 - 7.7 %
MBr	MBasp	= 0	66 - 94.3 %	28 - 90.3 %	12 - 92.3 %
		≤ 1	4 - 5.7 %	3 - 9.7 %	1 - 7.7 %
		≤ 2	0	0	0

DhTotal - individus tractats amb qualsevol dihidropindina, MB - Índex general, hi ha o no hi ha engrandiment,  
MBr - Índex rectificat, gradació de l'engrandiment, MBasv, antero-supero-vestibular, Mbaiv - antero-infero-vestibular,  
MBail - antero-infero-lingual, MBasp - antero-supero-palatu

Taula XXXVc - Índex de Placa Bacteriana -PI- de Quigley-Hein. Sublocalitzacions.

n / %		Dh/Total n=72	Diltiazem n=32	Verapamil n=14
Plg	≤ 2.5	18 - 25.0 %	8 - 25.0 %	4 - 28.6 %
	> 2.5	54 - 75.0 %	24 - 75.0 %	10 - 71.4 %
Plasv	≤ 2.5	20 - 28.6 %	11 - 34.4 %	7 - 50.0 %
	> 2.5	50 - 71.4 %	21 - 65.6 %	7 - 50.0 %
Plaiv	≤ 2.5	23 - 31.9 %	9 - 28.1 %	6 - 42.9 %
	> 2.5	49 - 68.1 %	23 - 71.9 %	8 - 57.1 %
Plail	≤ 2.5	11 - 15.3 %	7 - 21.9 %	3 - 21.4 %
	> 2.5	61 - 84.7 %	25 - 78.1 %	11 - 78.6 %
Plasp	≤ 2.5	52 - 74.3 %	22 - 68.7 %	12 - 85.7 %
	> 2.5	18 - 25.7 %	10 - 31.3 %	2 - 14.3 %

DhTotal - individus tractats amb qualsevol dihidropiridina, Plg - Índex general, acumul de placa ,  
 Plasv - antero-supero-vestibular Plaiv - antero-infero-vestibular  
 Plail - antero-infero-lingual, Plasp - antero-supero-palati

Taula XXXVd - Índex de Salut Gingival -GI- de Loe i Silness. Sublocalitzacions.

n / %		Dh/Total n=72	Diltiazem n=32	Verapamil n=14
Glg	≤ 1.5	35 - 48.6 %	12 - 37.5 %	7 - 50.0 %
	> 1.5	37 - 51.4 %	20 - 62.5 %	7 - 50.0 %
Glasv	≤ 1.5	36 - 51.4 %	13 - 40.6 %	7 - 50.0 %
	> 1.5	34 - 48.6 %	19 - 59.4 %	7 - 50.0 %
Glaiv	≤ 1.5	31 - 43.1 %	14 - 43.7 %	8 - 57.7 %
	> 1.5	41 - 56.9 %	18 - 56.2 %	6 - 42.9 %
Glail	≤ 1.5	38 - 52.8 %	10 - 31.3 %	7 - 50.0 %
	> 1.5	34 - 47.2 %	22 - 68.7 %	7 - 50.0 %
Glasp	≤ 1.5	55 - 78.6 %	26 - 81.2 %	11 - 78.6 %
	> 1.5	15 - 21.4 %	6 - 18.8 %	3 - 21.4 %

DhTotal - individus tractats amb qualsevol dihidropiridina, Glg - Índex general, salut gingival,  
 Glasv, antero-supero-vestibular; Glaiv - antero-infero-vestibular;  
 Glail - antero-infero-lingual, Glasp - antero-supero-palati

2.2.2 - Comparativa intragrup de la població casos.

Ja s'ha explicat anteriorment en l'apartat de material i mètode que el grup casos -individus tractats amb bloquejadors dels canals del calci- es trobava constituït per pacients tractats amb tres diferents tipus de fàrmacs: dihidropiridines, diltiazem i verapamil.

Els individus constituents del grup de les dihidropiridines era una mostra heterogènia en determinats aspectes.

Així subclassificarem la mostra dihidropiridines entre:

- els que prenen qualsevol dihidropiridina, Taules XXXVIabcd.
- pacients que rebien tan sols dihidropiridines -Dh/Neta-
- pacients que l'associaven a d'altres fàrmacs -Dh/NoNeta-

Taula XXXVIa - Comparativa GOg Intragrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Dh/Neta	16 - 66.7 %	8 - 33.3 %	24 - 100 %
Dh/NoNeta	32 - 66.7 %	16 - 33.3 %	48 - 100 %
Total	48 - 66.7%	24 - 33.3 %	72 - 100 %

\* p (1.0000)

Taula XXXVIb - Comparativa MBg Intragrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Dh/Neta	12 - 50.0 %	12 - 50.0 %	24 - 100 %
Dh/NoNeta	23 - 47.9 %	25 - 52.1 %	48 - 100 %
Total	35 - 48.6 %	37 - 51.4 %	72 - 100 %

\* p (0.8676)

Taula XXXVIc - Comparativa Plg Intragrup.

n / %	≤ 2.5	> 2.5	Total
Dh/Neta	5 - 20.8 %	19 - 79.2 %	24 - 100 %
Dh/NoNeta	13 - 27.1 %	35 - 72.9 %	48 - 100 %
Total	18 - 25.0%	54 - 75.0 %	72 - 100 %

\* p (0.5637)

Taula XXXVI d - Comparativa Glg Intragrup.

n / %	≤ 1.5	> 1.5	Total
Dh/Neta	12 - 50.0 %	12 - 50.0 %	24 - 100 %
Dh/NoNeta	24 - 50.0 %	24 - 50.0 %	48 - 100 %
Total	36 - 50.0%	36 - 50.0%	72 - 100 %

\* p (1.0000)

- els que prenen concretament la nifedipina,
  - pacients que reben la nifedipina sola -Nif/Neta-
  - pacients que l'associaven a d'altres fàrmacs -Nif/NoNeta-
- en funció de la dosi total de nifedipina -Nif/Alta- i Nif/Baixa-. Taules XXXVIIabcd.

Taula XXXVIIa - Comparativa GOg Intragrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Nif/Alta	19 - 57.6 %	14 - 42.4 %	33 - 100 %
Nif/Baixa	24 - 75.0 %	8 - 25.0 %	32 - 100 %
Total	43 - 66.2%	22 - 33.8 %	65 - 100 %

\* p (0.1378)

Taula XXXVIIb - Comparativa MBg Intragrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Nif/Alta	13 - 39.4 %	20 - 60.6 %	33 - 100 %
Nif/Baixa	19 - 59.4 %	13 - 40.6 %	32 - 100 %
Total	32 - 49.2 %	33 - 50.8 %	65 - 100 %

\* p (0.1072)

Taula XXXVIIc - Comparativa Plg Intragrup.

n / %	≤ 2.5	> 2.5	Total
Nif/Alta	5 - 15.2 %	28 - 84.8 %	33 - 100 %
Nif/Baixa	11 - 34.4 %	21 - 65.6 %	32 - 100 %
Total	16 - 24.6 %	49 - 75.4 %	65 - 100 %

\* p (0.0721)

Taula XXXVIIId - Comparativa Glg Intragrup.

n / %	≤ 1.5	> 1.5	Total
Nif/Alta	16 - 48.5 %	17 - 51.5 %	33 - 100 %
Nif/Baixa	17 - 53.1 %	15 - 46.9 %	32 - 100 %
Total	33 - 50.8 %	32 - 49.2 %	65 - 100 %

\* p (0.7083)

■ els que prenen altres dihidropiridines diferents a la nifedipina.

Amb la intenció de conèixer les possibles diferències entre cadascun d'aquests subgrups s'analitzaren estadísticament els diferents paràmetres i no varen existir diferències significatives respecte a l'edat ni al sexe.

Pel que fa als índexs de mesura no es varen trobar diferències significatives en cap de les comparacions analitzades respecte a la valoració d'engrandiment gingival en sentit vertical -GO-, ni en sentit horitzontal -MB-; tampoc en referència a la placa bacteriana -PI-, ni per la salut gingival -GI-.

Com que no s'han trobat diferències estadísticament significatives pel que fa a l'edat ni als índexs de mesura, és per això que vàrem poder agrupar tots els individus d'aquesta mostra casos i constituir el grup Dh/ Total que va permetre establir les comparacions amb el grup control.

## 2.3 - Població Casos/Controls.

### 2.3.1 - Comparativa intergrup de la població Casos/Controls.

El tractament estadístic de les mostra igual que en la comparativa intragrup s'ha portat a terme amb la prova de Chi Quadrat, i quan el valor esperat era  $\leq 5$  la probabilitat d'aquest anàlisi es bandejà, i aleshores es realitzà la seva correcció amb el Test de Fischer.

No tan sols es varen creuar les dades corresponents als grans grups:

Control/Total - Dihidro/Total

Control/Total - Diltiazem

Control/Total - Verapamil

sinó que també es compararen els nombrosos subgrups de cadascun dels casos i controls entre ells, amb la intenció de comprovar que no perdíem cap tipus d'informació en la seva fusió que ens pogués ser útil per aquest estudi.

En l'índex d'engrandiment gingival -GO i MB- s'han valorat les diferències estadístiques del segment anterior en les seves quatre sublocalitzacions.

#### 2.3.1.1/ Control/Total - Dihidropiridina/Total

Tal com ja vàrem establir en la comparativa intragrup pels casos i pels controls, la comparativa intergrup l'hem configurat entre: Control/Total i Dh/Total.

Lògicament era d'esperar que existissin diferències significatives respecte l'edat - $p(0.0000)$ -. Els pacients que presenten algun tipus de patologia càrdio-vascular ho fan habitualment a unes edats més avançades, i per tant en conjunt són més grans que no pas els controls.

Ambdós grups presentaren una distribució per sexes sense diferències significatives, però amb un predomini masculí en el grup Dh/Total. Taules XXXVIII i XXXIX.

Taula XXXVIII - Comparativa Edat Intergrup.

n / %	≤ 45 anys	> 45 anys	Total
Control/Total	47 - 32.0 %	100 - 68.0 %	147 - 100 %
Dh/Total	1 - 1.4 %	71 - 98.6 %	72 - 100 %
Total	48 - 21.9 %	171 - 78.1 %	219 - 100 %

\* p (0.0000)

Taula XXXIX - Comparativa Sexe Intergrup.

n / %	Home	Dona	Total
Control/Total	78 - 53.1 %	69 - 46.9 %	147 - 100 %
Dh/Total	48 - 66.7 %	24 - 33.3 %	72 - 100 %
Total	126 - 57.5 %	93 - 42.5 %	219 - 100 %

\* p (0.0557)

Pel que fa a les altres variables qualitatives enregistrades: tabac, alcohol, bruxisme, respiració oral, pròtesi i raspallat, no existiren diferències significatives en referència a: el consum de tabac i alcohol, l'ús de pròtesis bucals restitutives, la respiració oral, ni tampoc en l'hàbit de raspallat. En canvi les diferències varen ser estadísticament significatives pel bruxisme amb una p(0.0420). Taula XL

Taula XL - Comparativa Bruxisme Intergrup.

n / %	No Bruxisme	Bruxisme	Total
Control/Total	120 - 81.6 %	27 - 18.4 %	147 - 100 %
Dh/Total	50 - 69.4 %	22 - 30.6 %	72 - 100 %
Total	170 - 77.6 %	49 - 22.4 %	219 - 100 %

\* p (0.0420)

Pel que fa als índexs de mesura:

■ *engrandiment gingival*; existien diferències significatives en els dos índexs: GOg -p(0.0000)- i MBg -p(0.0000)-tant en la seva valoració general com en les diferents localitzacions anteriors: asv, aiv, asp i ail. Taules XLlab.

Taula XLla - Comparativa GOg Intergrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Control/Total	141 - 95.9 %	6 - 4.1 %	147 - 100 %
Dh/Total	48 - 66.7 %	24 - 33.3 %	72 - 100 %
Total	189 - 86.3 %	30 - 13.7 %	219 - 100 %

\* p (0.0000)

Taula XLlb - Comparativa MBg Intergrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Control/Total	136 - 92.5 %	11 - 7.5 %	147 - 100 %
Dh/Total	35 - 48.6 %	37 - 51.4 %	72 - 100 %
Total	171 - 78.1 %	48 - 21.9 %	219 - 100 %

\* p (0.0000)

■ *placa bacteriana*, es presentaren diferències significatives per aquest índex -p(0.0078)-. Taula XLlc.

Taula XLlc - Comparativa Plg Intergrup.

n / %	≤ 2.5	> 2.5	Total
Control/Total	64 - 43.5 %	83 - 56.5 %	147 - 100 %
Dh/Total	18 - 25.0 %	54 - 75.0 %	72 - 100 %
Total	82 - 37.4 %	137 - 62.6 %	219 - 100 %

\* p (0.0078)



■ salut gingival, en aquest cas les diferències també eren significatives - $p(0.0075)$ -. Taula XLId.

Taula XLId - Comparativa Glg Intergrup.

n / %	≤ 1.5	> 1.5	Total
Control/Total	99 - 67.3 %	48 - 32.7 %	147 - 100 %
Dh/Total	35 - 48.6 %	37 - 51.4 %	72 - 100 %
Total	134 - 61.2 %	85 - 38.8 %	219 - 100 %

\*  $p(0.0075)$

### 2.3.1.2/ Control/Total - Diltiazem

Com en el grup dihidropiridina també es presentaren diferències significatives respecte l'edat - $p(0.0008)$ -, ja que el tipus de patologia cardíco-vascular els afecta a unes edats més avançades. Ambdós grups presentaven una distribució per sexes molt similar. Taules XLII i XLIII.

Taula XLII - Comparativa Edat Intergrup.

n / %	≤ 45 anys	> 45 anys	Total
Control/Total	47 - 32.0 %	100 - 68.0 %	147 - 100 %
Diltiazem	1 - 3.1 %	31 - 96.9 %	32 - 100 %
Total	48 - 26.8 %	131 - 73.2 %	179 - 100 %

\*  $p(0.0008)$

Taula XLIII - Comparativa Sexe Intergrup.

n / %	Home	Dona	Total
Control/Total	78 - 53.1 %	69 - 46.9 %	147 - 100 %
Diltiazem	15 - 46.9 %	17 - 53.1 %	32 - 100 %
Total	93 - 52.0 %	86 - 48.0 %	179 - 100 %

\*  $p(0.5256)$

Pel que fa a les altres variables qualitatives enregistrades no existiren diferències significatives en referència a: el consum de tabac i alcohol, la parafunció bruxisme, l'ús de pròtesis bucals restitutives, la respiració oral, ni tampoc en l'hàbit de raspallat.

Pel que fa als índexs de mesura:

■ *engrandiment gingival*; existien diferències significatives en els dos índexs: GOg -p(0.0000)- i MBg -p(0.0000)- tant en la seva valoració general com en les localitzacions: aiv, asp i ail. En la localització asv fou significatiu per l'índex MB -p(0.0065) i no pel GO -p(0.0554). Taules XLIVab.

Taula XLIVa - Comparativa GOg Intergrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Control/Total	141 - 95.9 %	6 - 4.1 %	147 - 100 %
Diltiazem	22 - 68.7 %	10 - 31.3 %	32 - 100 %
Total	163 - 91.1 %	16 - 8.9 %	179 - 100 %

\*p(0.0000)

Taula XLIVb - Comparativa MBg Intergrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Control/Total	136 - 92.5 %	11 - 7.5 %	147 - 100 %
Diltiazem	16 - 50.0 %	16 - 50.0 %	32 - 100 %
Total	152 - 84.9 %	27 - 15.1 %	179 - 100 %

\*p(0.0000)

■ *placa bacteriana*, no es presentaren diferències significatives per aquest índex. En aquest grup de pacients l'índex de placa general era similar al del grup control excepte en la localització -Plaiv-, on existien diferències significatives -p(0.0224)- que coincidien també amb un engrandiment més sever d'aquesta regió. Taula XLIVc.

Taula XLIVc - Comparativa Plg Intergrup.

n / %	≤ 2.5	> 2.5	Total
Control/Total	64 - 43.5 %	83 - 56.5 %	147 - 100 %
Diltiazem	8 - 25.0 %	24 - 75.0 %	32 - 100 %
Total	72 - 40.2 %	107 - 59.8 %	179 - 100 %

\*p(0.0526)

■ salut gingival, en aquest cas les diferències eren significatives - p(0.0016)-. Taula XLIVd.

Taula XLIVd - Comparativa Glg Intergrup.

n / %	≤ 1.5	> 1.5	Total
Control/Total	99 - 67.3 %	48 - 32.7 %	147 - 100 %
Diltiazem	12 - 37.5 %	20 - 62.5 %	32 - 100 %
Total	111 - 62.0 %	68 - 38.0 %	179 - 100 %

\*p(0.0016)

### 2.3.1.3/ Control/Total - Verapamil

Com en els dos apartats anteriors també esperàvem que existissin diferències significatives respecte l'edat -p(0.0109)-, ja que el tipus de patologia cardíco-vascular els afecta a unes edats més avançades. Ambdós grups presentaven una distribució per sexes molt similar. Taules XLV i XLVI.

Taula XLV - Comparativa Edat Intergrup.

n / %	≤ 45 anys	> 45 anys	Total
Control/Total	47 - 32.0 %	100 - 68.0 %	147 - 100 %
Verapamil	0	14 - 100 %	14 - 100 %
Total	47 - 29.2 %	114 - 70.8 %	161 - 100 %

\*p(0.0109) Test de Fisher

Taula XLVI - Comparativa Sexe Intergrup.

n / %	Home	Dona	Total
Control/Total	78 - 53.1 %	69 - 46.9 %	147 - 100 %
Verapamil	6 - 42.9 %	8 - 57.1 %	14 - 100 %
Total	84 - 52.2 %	77 - 47.8 %	161 - 100 %

\* p (0.4652)

Pel que fa a les altres variables qualitatives enregistrades no existiren diferències significatives en referència a: el consum de tabac i alcohol, la parafunció bruxisme, l'ús de pròtesis bucals restitutives, la respiració oral, ni tampoc en l'hàbit de raspallat.

Pel que fa als índexs de mesura:

■ engrandiment gingival; existien diferències significatives en els dos índexs: GOg -p(0.0324)- i MBg -p(0.0059)- pel que fa a la seva valoració general. En les diferents localitzacions per l'índex GO cap d'elles eren significatives: GOasv -p(0.1147)-, GOaiv -p(0.0605)-; mentres que per l'índex MB tan sols fou significatiu per la localització MBaiv -p(0.0044)-.Taulas XLVIIlab.

Taula XLVIIa - Comparativa GOg Intergrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Control/Total	141 - 95.9 %	6 - 4.1 %	147 - 100 %
Verapamil	11 - 78.6 %	3 - 21.4 %	14 - 100 %
Total	152 - 94.4 %	9 - 5.6 %	161 - 100 %

\* p (0.0324) Test de Fisher

Taula XLVIIb - Comparativa MBg Intergrup.

n / %	= 0	> 0	Total
Control/Total	136 - 92.5 %	11 - 7.5 %	147 - 100 %
Verapamil	9 - 64.3 %	5 - 35.7 %	14 - 100 %
Total	145 - 90.1 %	16 - 9.9 %	161 - 100 %

\* p (0.0059) Test de Fisher

■ *placa bacteriana*, no es presentaren diferències significatives per aquest índex. En aquest grup de pacients l'índex de placa general era similar al del grup control en totes les localitzacions. Taula XLVIIc.

Taula XLVIIc - Comparativa Plg Intergrup.

n / %	≤ 2.5	> 2.5	Total
Control/Total	64 - 43.5 %	83 - 56.5 %	147 - 100 %
Verapamil	4 - 28.6 %	10 - 71.4 %	14 - 100 %
Total	68 - 42.2 %	93 - 57.8 %	161 - 100 %

\* p (0.2787)

■ *salut gingival*, en aquest cas les diferències no eren significatives.

Taula XLVIIId.

Taula XLVIIId - Comparativa Glg Intergrup.

n / %	≤ 1.5	> 1.5	Total
Control/Total	99 - 67.3 %	48 - 32.7 %	147 - 100 %
Verapamil	7 - 50.0 %	7 - 50.0 %	14 - 100 %
Total	106 - 65.8 %	55 - 34.2 %	161 - 100 %

\* p (0.2398) Test de Fisher

## 2.4 - Anàlisi Bivariant dels Factors de Confusió.

L'engrandiment gingival és un dismorfisme que no tan sols té un origen farmacològic, sinó que també pot obeir a altres alteracions locals o sistèmiques que afecten la geniva; d'elles la més freqüent és la gingivitis inflamatòria per placa bacteriana.

És per aquest motiu que fou necessari analitzar de quina manera determinats paràmetres podien condicionar un engrandiment gingival.

Aquesta valoració dels factors de risc confusors s'estudià per cada un dels índexs enregistrats i per cada un dels subgrups casos i controls. Els que remarcarem però, seran els grups: Control/Total i Dh/Total.

2.4.1 - Control/Total.

□ Índex d'engrandiment gingival GO i MB.

Cap de les variables qualitatives exercí influències estadísticament significatives sobre els índexs de sobrecreixement gingival -GO, MB-; tampoc per l'acúmulo de placa bacteriana -PI-, encara que s'observà un increment del percentatge d'engrandiment entre els que presentaven uns acúmulo més severos de placa.

Per un altre cantó els valors d'índex gingival -GI- elevat sí que condicionaren, d'una forma estadísticament significativa, influències sobre aquests dos índexs -GO p(0.0010), MB p(0.0001)-. Taules XLVIIIab.

Taula XLVIIIa - Engrandiment Gingival/Salut Gingival.

n / %	Glg	≤ 1.5	> 1.5	Total
GOg	= 0	99 - 70.2 %	42 - 29.8 %	141 - 100 %
	>0	0	6 - 100 %	6 - 100 %
	Total	99 - 67.3 %	48 - 32.7 %	147 - 100 %

\* p (0.0010) Test de Fisher

Taula XLVIIIb - Engrandiment Gingival/Salut Gingival.

n / %	Glg	≤ 1.5	> 1.5	Total
MBg	= 0	98 - 72.1 %	38 - 27.9 %	136 - 100 %
	>0	1 - 9.1 %	10 - 30.9 %	11 - 100 %
	Total	99 - 67.3 %	48 - 32.7 %	147 - 100 %

\* p (0.0001) Test de Fisher

□ Índex de placa bacteriana -PI- i de salut gingival -GI-.

Tampoc aquests índexs s'influenciaren amb cap de les variables qualitatives, excepte pel raspallat que d'una forma significativa interaccionà en ambdós índexs -PI p(0.0001), GI p(0.0385)-. Taules XLVIIIcd.

Taula XLVIII d - Placa Bacteriana/Raspallat.

n / %		No Raspallat	Raspallat	Total
Plg	≤2.5	13 - 20.3 %	51 - 79.7 %	64 - 100 %
	>2.5	43 - 51.8 %	40 - 48.2 %	83 - 100 %
	Total	56 - 38.1 %	91 - 61.9 %	147 - 100 %

\* p (0.0001)

Taula XLVIII c - Salut Gingival/Raspallat.

n / %		No Raspallat	Raspallat	Total
Glg	≤1.5	32 - 32.3 %	67 - 67.7 %	99 - 100 %
	>1.5	24 - 50.0 %	24 - 50.0 %	48 - 100 %
	Total	56 - 38.1 %	91 - 61.9 %	147 - 100 %

\* p (0.0385)

2.4.2 - Dh/Total.

□ Índex d'engrandiment gingival GO i MB.

Cap de les variables qualitatives exercí influències estadísticament significatives sobre els índexs de sobrecreixement gingival -GO, MB-; tampoc per l'acúmulo de placa bacteriana -PI-, encara que s'observà un increment del percentatge d'engrandiment entre els que presentaven uns acúmuls més severes de placa.

Per un altre cantó els valors d'índex gingival -GI- elevat sí que condicionaren, d'una forma estadísticament significativa, influències sobre aquests dos índexs -GO p(0.0009), MB p(0.0002)-. Taules XLIXab.

Taula XLIXa - Engrandiment Gingival/Salut Gingival.

n / %	Glg	≤ 1.5	> 1.5	Total
GOg	= 0	30 - 62.5 %	18 - 37.5 %	48 - 100 %
	> 0	5 - 20.8 %	19 - 79.2 %	24 - 100 %
	Total	35 - 48.6 %	37 - 51.4 %	72 - 100 %

\* p (0.0009)

Taula XLIXb - Engrandiment Gingival/Salut Gingival.

n / %	Glg	≤ 1.5	> 1.5	Total
MBg	= 0	25 - 71.4 %	10 - 28.6 %	35 - 100 %
	> 0	10 - 27.0 %	27 - 73.0 %	37 - 100 %
	Total	35 - 48.6 %	37 - 51.4 %	72 - 100 %

\* p (0.0002)

□ Índex de placa bacteriana -PI- i de salut gingival -GI-.

Tampoc aquests índexs s'influenciaren amb cap de les variables qualitatives, excepte pel raspallat que d'una forma significativa interaccionà en ambdós índexs -PI p(0.0016), GI p(0.0158)- . Taules XLIXcd.

Taula XLIXd - Placa Bacteriana/Raspallat.

n / %	No Raspallat	Raspallat	Total
PIg	≤ 2.5	2 - 11.1 %	16 - 88.9 %
	> 2.5	29 - 53.7 %	25 - 46.3 %
	Total	31 - 43.1 %	41 - 56.9 %

\* p (0.0016)

Taula XLIXc - Salut Gingival/Raspallat.

n / %	No Raspallat	Raspallat	Total
GIg	≤ 1.5	10 - 28.6 %	25 - 71.4 %
	> 1.5	21 - 56.8 %	16 - 43.2 %
	Total	31 - 43.1 %	41 - 56.9 %

\* p (0.0158)



## 2.5 - Regressió logística. Anàlisi Multivariada.

L'*Odds Ratio* o raó d'avantatges és el càlcul indirecte del risc a què un individu està sotmès quan, en el nostre cas, usa un fàrmac inductor del sobrecreixement gingival. El seu valor indicaria el risc de desenvolupar aquest engrandiment, i seria tantes vegades superior que si no estigués exposat a l'acció d'aquest fàrmac.

Amb aquest model multivariant es pretenia determinar l'*Odds Ratio* d'engrandiment gingival induït pels calciantagonistes, tenint en consideració aquells paràmetres que podien actuar com a factors de confusió i que els vàrem determinar en l'apartat anterior -Anàlisi bivariant dels factors de confusió-.

Quan tenim en compte el fàrmac -Model 1-, la salut gingival -Model 2- i la placa bacteriana -Model 3-, el risc atribuïble a aquests tres registres serà significatiu quan el seu interval de confiança estimat en el 95% no inclogui la unitat; aleshores serà quan podrem conèixer veritablement el risc associat només al fàrmac.

Valorarem l'*Odds Ratio* pels diferents grups de calciantagonistes -dihidropiridines, verapamil i diltiazem- i pels subgrups nifedipina alta i baixa. Aquest anàlisi multivariant es determinarà per a cada un dels índexs de sobrecreixement: en sentit vertical -GO- i en sentit horitzontal -MB-.

### ■ Control Total - Dihidropiridines/Total

Per l'anàlisi del sobrecreixement en sentit vertical -GO-, l'índex GI reduí l'*Odds Ratio* corresponent al fàrmac d'una forma significativa; no passà el mateix amb la placa bacteriana. Així el grup d'individus

tractats amb les dihidropiridines tindrien un risc 10.6 vegades més de presentar un sobrecreixement gingival en sentit vertical que no pas els que no estaven sotmesos a l'acció d'aquest fàrmac; i alhora l'alteració de la salut gingival en aquest mateix grup seria la responsable d'aquest engrandiment amb un risc 9.6 vegades més.

En l'anàlisi del sobrecreixement en sentit horitzontal -MB-, l'índex GI també alterà l'Odds Ratio corresponent al fàrmac d'una forma significativa; no passà el mateix amb la placa bacteriana. Així el grup d'individus tractats amb amb les dihidropiridines tindrien un risc 14.4 vegades més de presentar un sobrecreixement gingival en sentit horitzontal que no pas els que no estaven sotmesos a l'acció d'aquest fàrmac; i el corresponent a la salut gingival seria el mateix valor abans exposat -9.6- Taula L.

Taula L - Odds Ratio Dihidropiridines.

<i>Odds Ratio</i> <i>Interval de Confiança</i>	DhTotal	GO	MB
Model 1	Fàrmac	11.8 (4.5-30.6)	13.1 (6-28.3)
Model 2	GI *	9.6 (3.3-28.1)	9.65 (3.9-23.3)
	Fàrmac	10.6 (3.8-29.1)	14.4 (6 34.6)
Model 3	GI	9 (3-27.1)	8.5 (3.4-21.2)
	PI **	1.32 (0.4-4.3)	1.7 (0.6-4.7)
	Fàrmac	10.4 (3.7-28.6)	13.9 (5.8-33.5)

DhTotal - Grup casos dihidropiridines Totals; Interval de Confiança: 95 %

\* Model en què el GI determina canvis significatius en l'Odds Ratio.

\*\* Model en què el PI no determina canvis significatius en l'Odds Ratio.

■ Control Total - Nifedipina/Alta

Per l'anàlisi del sobrecreixement en sentit vertical -GO-, l'índex GI alterà l'Odds Ratio corresponent al fàrmac d'una forma significativa; no passà el mateix amb la placa bacteriana. Així el grup d'individus tractats a dosis altes de nifedipina (27.4-87.3 mg/any) tindrien un risc 17.4 vegades més de presentar un sobrecreixement gingival en sentit vertical que no pas els que no estaven sotmesos a l'acció d'aquest fàrmac; i alhora l'alteració de l'índex -GI- en aquest mateix grup seria la responsable d'aquest engrandiment amb un risc 9 vegades més.

En l'anàlisi del sobrecreixement en sentit horitzontal -MB-, l'índex GI també alterà l'Odds Ratio corresponent al fàrmac d'una forma significativa; no passà el mateix amb la placa bacteriana. Així el grup d'individus tractats a dosis altes de nifedipina tindrien un risc 23.6 vegades més de presentar un sobrecreixement gingival en sentit horitzontal que no pas els que no estaven sotmesos a l'acció d'aquest fàrmac; i el corresponent a la salut gingival seria un valor similar a l'exposat anteriorment -9.4-. Taula LI.

Taula LI - Odds Ratio Nifedipina alta.

Odds Ratio Interval de Confiança	Nif/Alta	GO	MB
Model 1	Fàrmac	17.3 (5.9-50.8)	19 (7.4-48.5)
Model 2	GI *	9 (2.5-32.7)	9.4 (3-28.9)
	Fàrmac	17.4 (5.3-56.3)	23.6 (7.7-72.3)
Model 3	GI	8.6 (2.3-32)	8.3 (2.6-26.1)
	PI **	1.3 (0.2-6)	2.1 (0.5-8.1)
	Fàrmac	16.7 (5-54.9)	21.3 (6.9-65.5)

Nif/Alta - Subgrup casos Nifedipina Alta; Interval de Confiança: 95 %

\* Model en què el GI determina canvis significatius en l'Odds Ratio.

\*\* Model en què el PI no determina canvis significatius en l'Odds Ratio.

■ ControlTotal - Nifedipina/Baixa

Per l'anàlisi del sobrecreixement en sentit vertical -GO-, l'índex GI alterà l'Odds Ratio corresponent al fàrmac d'una forma significativa; no passà el mateix amb la placa bacteriana. Així el grup d'individus tractats a dosis baixes de nifedipina (5.4-25.8 mg/any) tindrien un risc 7.5 vegades més de presentar un sobrecreixement gingival en sentit vertical que no pas els que no estaven sotmesos a l'acció d'aquest fàrmac; i alhora l'alteració del -GI- en aquest mateix grup seria la responsable d'aquest engrandiment amb un risc 29.1 vegades més.

En l'anàlisi del sobrecreixement en sentit horitzontal -MB-, l'índex GI també alterà l'Odds Ratio corresponent al fàrmac d'una forma significativa; no passà el mateix amb la placa bacteriana. Així el grup d'individus tractats a dosis baixes de nifedipina tindrien un risc 9.9 vegades més de presentar un sobrecreixement gingival en sentit horitzontal que no pas els que no estaven sotmesos a l'acció d'aquest fàrmac; i el corresponent a la salut gingival seria un valor inferior a l'exposat anteriorment -14.7-. Taula LII.

Taula LII - Odds Ratio Nifedipina baixa.

Odds Ratio Interval de Confiança	Nif/Baixa	GO	MB
Model 1	Fàrmac	7.8 (2.4-24.8)	8.4 (3.3-21.7)
Model 2	Gi *	29.1 (3.5-240)	14.7 (4.2-50.8)
	Fàrmac	7.5 (2-27.1)	9.9 (3.2-30.5)
Model 3	Gi	28.3 (3.2-244)	14.6 (4-53)
	PI **	1.1 (0.2-5.1)	1 (0.3-3.4)
	Fàrmac	7.5 (2-27.1)	9.9 (3.2-30.5)

Nif/Baixa - Subgrup casos Nifedipina Baixa; Interval de Confiança: 95 %

\* Model en què el GI determina canvis significatius en l'Odds Ratio.

\*\* Model en què el PI no determina canvis significatius en l'Odds Ratio.

■ ControlTotal - Diltiazem

Per l'anàlisi del sobrecreixement en sentit vertical -GO-, l'índex GI alterà l'Odds Ratio corresponent al fàrmac d'una forma significativa; no passà el mateix amb la placa bacteriana. Així el grup d'individus tractats amb diltiazem tindrien un risc 7.3 vegades més de presentar un sobrecreixement gingival en sentit vertical que no pas els que no estaven sotmesos a l'acció d'aquest fàrmac; i alhora l'alteració del -GI- en aquest mateix grup seria la responsable d'aquest engrandiment amb un risc 10.2 vegades més.

En l'anàlisi del sobrecreixement en sentit horitzontal -MB-, l'índex GI també alterà l'Odds Ratio corresponent al fàrmac d'una forma significativa; no passà el mateix amb la placa bacteriana. Així el grup d'individus tractats amb diltiazem tindrien un risc 10.4 vegades més de presentar un sobrecreixement gingival en sentit horitzontal que no pas els que no estaven sotmesos a l'acció d'aquest fàrmac; i el corresponent a la salut gingival seria un valor superior a l'anterior -17.1-. Taula LIII.

Taula LIII - Odds Ratio Diltiazem.

Odds Ratio			
Interval de Confiança	Diltiazem	GO	MB
Model 1	Fàrmac	10.7 (3.5-32.6)	2.4 (4.8-31.4)
Model 2	Gi *	10.2 (2.1-48.9)	17.1 (4.5-64.5)
	Fàrmac	7.3 (2.2-23.8)	10.4 (3.5-30.6)
Model 3	Gi	8.5 (1.7-41.8)	14.8 (3.8-57)
	PI **	2.7 (0.5-14.4)	2.5 (0.6-9.7)
	Fàrmac	7.3 (2.2-24.0)	10.5 (3.5-31.4)

Interval de Confiança: 95 %

\* Model en què el GI determina canvis significatius en l'Odds Ratio.

\*\* Model en què el PI no determina canvis significatius en l'Odds Ratio.

■ Control Total - Verapamil

Per l'anàlisi del sobrecreixement en sentit vertical -GO-, els índexs GI i PI no alteraren l'Odds Ratio corresponent al fàrmac d'una forma significativa. Així el grup d'individus tractats amb verapamil tindrien un risc 6.4 vegades més de presentar un sobrecreixement gingival en sentit vertical que no pas els que no estaven sotmesos a l'acció d'aquest fàrmac.

En l'anàlisi del sobrecreixement en sentit horitzontal -MB-, l'índex GI alterà l'Odds Ratio corresponent al fàrmac d'una forma significativa; no passà el mateix amb la placa bacteriana -PI-. Així el grup d'individus tractats amb verapamil tindrien un risc 6.7 vegades més de presentar un sobrecreixement gingival en sentit horitzontal que no pas els que no estaven sotmesos a l'acció d'aquest fàrmac; i alhora l'alteració del GI en aquest mateix grup seria la responsable d'aquest engrandiment amb un risc més elevat que l'atribuït al propi fàrmac, 17.6 vegades més. Taula LIV.

Taula LIV - Odds Ratio Verapamil.

Odds Ratio Interval de Confiança	Verapamil	GO	MB
Model 1	Fàrmac	6.4 (1.3-29.5)	6.8 (1.9-24.3)
Model 2	GI	♣ (a)	* 17.6 (3.6-84.7)
	Fàrmac	5.25 (0.9-29.8)	6.7 (1.5-29.9)
Model 3	GI	(b)	17.2 (3.4-85.7)
	PI **	(c)	1.1 (0.2-4.3)
	Fàrmac	5.1 (0.8-29.5)	6.7 (1.5-29.9)

(a) -  $0.29 \times 10^5$  ( $0.13 \times 10^{-15}$  -  $0.66 \times 10^{+25}$ );

(b) -  $0.53 \times 10^5$  ( $0.12 \times 10^5$  -  $0.22 \times 10^6$ ); (c) - 0.51 ( $0.98 \times 10^{-1}$  - 2.66)

Interval de Confiança: 95 %

♣ Model en què el GI no determina canvis significatius en l'Odds Ratio

\* Model en què el GI determina canvis significatius en l'Odds Ratio.

\*\* Model en què el PI no determina canvis significatius en l'Odds Ratio.

Quan consideràrem els dos índexs emprats en el registre de l'engrandiment gingival -GO i MB- es presentaren diferències superiors en el valor de l'Odds Ratio per l'índex d'MB en totes les determinacions dels diferents grups.

Aquesta anàlisi multivariant ens ha demostrat que en la població estudiada l'engrandiment gingival estaria determinat per dos factors ja comentats en nombroses ocasions: l'estat de salut gingival i l'ús de fàrmacs inductors d'aquest sobrecreixement.

## 2.6 - Concordança dels índexs d'engrandiment gingival GO/MB.

En els diferents apartats s'han constatat diferències diagnòstiques referents als dos índexs emprats en la mesura de l'engrandiment gingival. Ambdós índexs han permès valorar l'engrandiment en totes les dimensions: vertical -cèrvico/coronari- i horitzontal -nòdul/papil·lar-.

Degut a la l'expressió clínica d'aquest engrandiment, d'inici a nivell de la papil·la interdental, fora lògic pensar que es presentarien algunes diferències entre els dos registres; sobretot en aquells engrandiments més incipients.

Al mateix temps la manca d'índexs validats dirigits al diagnòstic d'aquest sobrecreixement no va permetre determinar la validesa superior d'un índex respecte l'altre. És per això que ens servírem del test de concordança o coincidència -Kappa- per determinar estadísticament aquest paràmetre. Dos índexs es consideren fiables quan el seu valor de concordança o Kappa es troba situat entre l'interval: 0.6-0.8. En tots els grups casos d'aquest estudi -Dh/Total, Diltiazem i Verapamil- els resultats de Kappa foren fiables per ambdós índexs -GO i MB-.

Taules LYabcd.

Taula LVa - Control/Total.

n / %		MBg		Total
		= 0	> 0	
GOg	= 0	136 - 92.5 %	5 - 3.4 %	141 - 95.9 %
	> 0	0	6 - 4.1 %	6 - 4.1 %
Total		136 - 92.5 %	11 - 7.5 %	147 - 100 %

Kappa 0.689. Existiria una concordança en el 96.6%.  
En el 3.4 % el diagnòstic de l'índex d'MB no és enregistrat pel GO

Taula LVb - Dh/Total.

n / %		MBg		Total
		= 0	> 0	
GOg	= 0	35 - 48.6 %	13 - 18.1 %	48 - 66.7 %
	> 0	0	24 - 33.3 %	24 - 33.3 %
Total		35 - 48.6 %	37 - 51.4 %	72 - 100 %

Kappa 0.642. Existiria una concordança en el 81.9%.  
En el 18.1 % el diagnòstic de l'índex d'MB no és enregistrat pel GO

Taula LVc - Diltiazem.

n / %		MBg		Total
		= 0	> 0	
GOg	= 0	16 - 50.0 %	6 - 18.7 %	22 - 68.7 %
	> 0	0	10 - 31.3 %	10 - 31.3 %
Total		16 - 50.0 %	16 - 50.0 %	32 - 100 %

Kappa 0.625. Existiria una concordança en el 81.3%.  
En el 18.7 % el diagnòstic de l'índex d'MB no és enregistrat pel GO

Taula LVd - Verapamil.

n / %		MBg		Total
		= 0	> 0	
GOg	= 0	9 - 64.3 %	2 - 14.3 %	11 - 78.6 %
	> 0	0	3 - 21.4 %	3 - 21.4 %
Total		9 - 64.3 %	5 - 35.7 %	14 - 100 %

Kappa 0.659. Existiria una concordança en el 85.7%.  
En el 14.3 % el diagnòstic de l'índex d'MB no és enregistrat pel GO