
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



VI - Discussió.

L'engrandiment gingival induït per fàrmacs ha estat estudiat en centenars de publicacions en referència fonamentalment a la fenitoïna, però és a partir de la dècada dels vuitanta que aquest dismorfisme es relaciona amb d'altres fàrmacs. Així primer la ciclosporina A i més tard el grup farmacològic dels bloquejadors dels canals del calci, s'han establert en nombroses publicacions com a veritables inductors del sobrecreixement gingival.

En la literatura ens trobem també amb algunes descripcions excepcionals i aïllades d'engrandiments gingivals induïts per d'altres fàrmacs: anticomicials (fenobarbital, àcid valproïc, mefenitoïna, primidona, vigabatrina); Panuska i col.l. -1960; Syrjanen i Syrjanen -1979; Greenberg -1977-; Ciancio -1978; Katz i col.l. -1997- antibiòtics (eritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol); Valsecchi i Cinelli -1992-; Caron i col.l. -1997- i altres (anticonceptius orals). Lynn -1967- El fet de que la majoria siguin agents usats àmpliament en la pràctica clínica habitual, i que la seva prevalença en les diferents publicacions sigui molt baixa -casos clínics únics o aïllats-, fa que en realitat no puguin ser considerats realment com inductors potencials del sobrecreixement gingival.

A part de l'engrandiment d'origen farmacològic, aquest dismorfisme també s'ha associat a factors inflamatoris locals, a neoplàsies i en d'altres la causa és desconeguda -idiopàtica-. Genco i col.l. -1993-

L'engrandiment inflamatori crònic és sovint la causa més comuna de sobrecreixement gingival, i ja el 1932 Hirschfeld va establir-ne aquesta causalitat. Encara que aquesta relació entre els irritants locals - placa bacteriana, restauracions defectuoses, pròtesis mal adaptades, ...- i l'engrandiment gingival ha estat ben establerta, pràcticament no disposem

de cap paràmetre estadístic -incidència, prevalença- d'aquest dismorfisme en la població general.

A partir de la nostra revisió de la literatura tan sols hem constatat la prevalença d'engrandiment gingival de la població control (4%), en un article que estudiava el sobrecreixement gingival induït pel diltiazem. *Steele i col.l. -1994-*

En el nostre estudi un dels objectius principals era conèixer la prevalença en la població control -Control/Total- d'aquest dismorfisme. Ja que el registre de l'engrandiment gingival el realitzàrem a partir de dos índexs diferenciats -GO i MB-, la prevalença resultant fou del 4.1% per l'índex GO -creixement en sentit vertical- i del 7.5% pel d'MB -creixement en sentit horitzontal-. Com que l'inici del sobrecreixement habitualment es localitza a nivell de la papil·la interdental, i degut a que l'índex d'MB enregistra l'engrandiment en aquesta regió, això ens explicaria aquesta diferència de freqüències. Així sembla que la prevalença del sobrecreixement en la població control del nostre estudi és similar a la descrita per Steele i col.l. en el seu àmbit.

L'engrandiment gingival induït per fàrmacs de diferent acció terapèutica ha fet pensar en l'existència d'alguna característica comuna entre ells que expliqués la patogènia d'aquest dismorfisme. De les diferents hipòtesis explicatives aportades en la literatura, el mecanisme patogènic sembla que seria una combinació de diferents factors: placa bacteriana, alteració del metabolisme del fibroblaste gingival "responder" i el propi fàrmac. *Hassell i Hefti -1991-*

En primer lloc, gairebé sempre sembla que la inflamació -secundària a l'acúmulo de placa bacteriana- seria un prerrequisit necessari per l'expressió de l'efecte indesitjable del fàrmac. *Sooriyamorthy i Gower -1989-*

En segon lloc, l'existència de diferents poblacions de fibroblastes gingivals predeterminats genèticament -responder-, els quals en presència de determinats factors predisponents -inflamació i fàrmac- modificarien el seu metabolisme. *Matsumoto i col.l. -1994-*

En tercer lloc, una característica comuna de tots els fàrmacs inductors és la d'alterar el flux de calci transmembrana. Els calciantagonistes bloquejen els canals de calci inhibint la seva entrada a la cèl.lula i alterant la seva mobilització des dels compartiments intracel.lulars; d'altra banda la ciclosporina A també disminueix els nivells de calci lliure en el citoplasma; i finalment la fenitoïna també actua reduint la permeabilitat del calci a través de la membrana citoplasmàtica i bloquejant el seu pas cap a l'interior de la cèl.lula. *Fujii i Kobayashi -1990-; Seymour -1991-; Matsumoto i col.l. -1994-*

Per tant, la modificació de l'homeostasi del calci en els fibroblastes responder condicionarà una alteració del metabolisme del teixit connectiu, alterant-se l'activació de determinats enzims -col.lagenasa entre d'altres- i que en definitiva dificultarien la degradació de la matriu extracel.lular: fibres de col.làgena i substància fonamental amorfa, que clínicament s'expressaria com un sobrecreixement gingival. *Van der Wall i col.l. -1984-*

El calci és un reconegut missatger cel.lular que està involucrat en nombrosos processos fisiològics. Això reforçaria el concepte de l'existència d'un factor comú, concentració intracel.lular de calci $-[Ca^{2+}]_i-$, que a aquest nivell seria l'enllaç en l'acció conjunta dels diferents fàrmacs en la inducció d'aquest engrandiment gingival.

Encara que el terme hiperplàsia gingival és vigent i utilitzat en la majoria de les publicacions que descriuen clínicament aquest dismorfisme induït per fàrmacs, en realitat aquest concepte no reflecteix el què passa en la geniva a nivell histopatològic ni en els cultius cel·lulars. Ja hem comentat en la patogènesi, que el mecanisme íntim d'aquest sobrecreixement es deuria a un desequilibri en el metabolisme del fibroblaste gingival -turn over-, i no pas a la proliferació d'aquestes cèl·lules -hiperplàsia- ni tampoc a l'augment del seu volum -hipertròfia-. És per aquest motiu que el concepte que millor definiria aquesta alteració des d'una vessant clínica, seria el d'engrandiment o sobrecreixement gingival, que ja nombrosos autors l'estan incorporant en les seves darreres publicacions. *Rostock i col.l. -1986-; Hassell -1990-; Peñarrocha-Diago i col.l. -1990-*

El sobrecreixement gingival que habitualment s'inicia a la regió de la papil·la interdental, pot afavorir l'aparició de símptomes i signes clínics que inclouen el dolor, sagnat i friabilitat del teixit, moviments anormals de les dents, alteracions estètiques, fonètiques i de l'oclusió, a més a més de facilitar l'aparició de càries i d'altres disfuncions periodontals. *Carranza -1993-* En el nostre estudi no valoràrem estadísticament els símptomes d'aquest dismorfisme, però sí que constatarem en la majoria dels individus que presentaven engrandiment gingival, que aquest havia passat desapercebut pel pacient i pel clínic. Alguns d'ells afectes d'un sobrecreixement més sever sí que manifestaren la tendència al sagnat gingival espontani. Cap d'ells va referir dolor ni alteracions funcionals o estètiques.

El registre de l'evidència clínica del sobrecreixement gingival precisa d'uns índexs que han de permetre quantificar d'una forma objectiva allò

que és objecte d'estudi. La majoria de mètodes de registre que recollim en la literatura són subjectius, confusos i/o difícils de reproduir. *Addy i col.l. -1983-; Slavin i Taylor -1987-; Grant i col.l. -1988-*

Hi ha determinats autors que conscients d'aquesta problemàtica han intentat elaborar índexs que permetessin mesurar el sobrecreixement d'una forma objectiva i el que és més important, que el seu registre fos reproduïble per d'altres investigadors. Alguns d'ells obtenen el seu registre d'una forma directa -davant del pacient, en boca- i d'altres indirectament -models d'estudi-, reproducció de les arcades dentàries a partir de la presa d'impressions amb alginat i buidatge posterior del motllo amb guix de laboratori. *Angelopoulos i Goaz -1972-; Seymour i col.l. -1985-; Miller i Damm -1992-; Bullón i col.l. -1994/1995-*

En el nostre estudi hem valorat el sobrecreixement gingival en un sentit àpico-coronari (vertical) i en un sentit àntero-posterior (horitzontal); amb el primer obtinguérem el registre del creixement de la geniva vers la corona clínica, i amb el segon determinàrem el creixement de la papil·la interdental fins i tot en una fase incipient. Però la majoria dels índexs només mesuren el sobrecreixement gingival en el sentit vertical.

La prevalença d'engrandiment gingival pel grup casos -bloquejadors dels canals del calci- dels diferents subgrups farmacològics fou: per les dihidropiridines del 33.3% -GO- i 51.4% -MB-; pel diltiazem 31.3% -GO- i 50% -MB-; i pel verapamil 21.4% -GO- i 35.7% -MB-. Aquesta diferència entre ambdós registres ens demostra que l'índex d'MB detecta un sobrecreixement en les fases inicials de l'engrandiment, que no diagnostiquem amb l'índex GO. Aquest fet també ha estat constatat per d'altres autors, que mesuren el sobrecreixement utilitzant el mètode indirecte -models d'estudi-. *Bullón i col.l. -1994-; Bullón i col.l. -1995-*

Degut a que cap dels índexs coneguts ha estat mai validat pel diagnòstic clínic del sobrecreixement gingival, no podem determinar la validesa superior d'un índex respecte l'altre, ja que no disposem d'un estàndard d'or. En el nostre estudi sí que establirem el grau de concordança o Kappa d'aquests dos índexs i constatarem que foren fiables.

En la literatura les freqüències varien d'un estudi a una altre; així per la nifedipina van del 24-43%; *Steele i col.l. -1994-*; *Bullon i col.l. -1995-*; *Moreu i col.l. -1995-* pel diltiazem 21% *Steele i col.l. -1994-* i pel verapamil entre el 4-19%. *Miller i Damm -1992-*; *Steele i col.l. -1994-* Habitualment les lesions es localitzen i són més greus en les dents anteriors i inferiors, fonamentalment per vestíbul, però també han estat descrites en tota la dentició. *Bencini i col.l. -1985-*; *Sauget i col.l. -1992-* En el nostre estudi també constatarem un predomini d'aquesta localització i severitat de les lesions per ambdós índexs en aquest sector àntero-ífero-vestibular (aiv), seguit de l'àntero-súpero-vestibular (asv), i per cadascun dels tres grups farmacològics; pels sectors posteriors aquest engrandiment, que fou irrellevant, no l'especificarem en l'apartat de resultats.

L'edat i el sexe no semblen ser factors determinants en el desenvolupament del sobrecreixement gingival induït per fàrmacs. *Lederman i col.l. -1984-*; *Ramon i col.l. -1984-*; *Lucas i col.l. -1985-*; *Bencini i col.l. -1986-* En el nostre estudi tampoc s'evidenciaren diferències significatives pel que fa a aquests dos paràmetres ni per les altres variables qualitatives enregistrades. Alguns autors descriuen que la respiració oral es correlaciona positivament amb l'engrandiment gingival induït per la fenitoïna, la qual cosa s'explicaria per una possible irritació de la geniva del sector anterior provocada per la seva deshidratació continuada. *Hassell i col.l. -1984-*; *Peñarrocha-Diago i col.l. -1989-* Ja hem

especificat que nosaltres no trobarem aquesta correlació entre els respiradors orals i el sobrecreixement gingival.

En diferents estudis no s'ha establert que existeixi una correlació entre la dosi de nifedipina administrada i la severitat de l'engrandiment gingival, que apareix aproximadament a partir del sisè mes de tractament; *Bencini i col.l. -1986; Meirnyška i col.l. -1989-; Seymour -1991; Barclay i col.l. -1992-; Bullon i col.l. -1994; Nery i col.l. -1995-* mentres que d'altres afirmen que aquest sobrecreixement és dosi-dependent, *Barak i col.l. -1987-; Ishida i col.l. -1995-* En el nostre estudi relacionarem la dosi/temp de tractament amb el grau de sobrecreixement gingival, i encara que a quantitats de nifedipina elevades existia una major prevalença d'engrandiment per ambdós índexs, aquestes diferències no foren estadísticament significatives.

Pel que fa a la salut gingival i l'acúmul de placa bacteriana determinats autors han pogut establir una correlació estadísticament significativa amb la severitat de l'engrandiment gingival. *Seymour -1991-; Bullon i col.l. -1994-; Nery i col.l. -1995-* En el nostre cas particular els valors elevats de l'índex gingival (inflamació severa) condicionaren d'una forma estadísticament significativa la presència d'engrandiment gingival. Respecte a l'acúmul de placa bacteriana, ambdós grups -casos i controls- presentaven uns índexs similars, i tan sols detectarem un increment no significatiu del percentatge d'engrandiment en el grup casos -dihidropiridines- entre els que presentaven uns acúmuls extrems de placa. Això podria explicar-se perquè l'engrandiment gingival de forma inherent dificulta el bon control de placa i per tant predisposa al seu acúmul.

En les diferents publicacions els autors intenten correlacionar el sexe, l'edat, la dosi i temps de tractament, amb la prevalença del sobrecreixement gingival induït per fàrmacs, presentant sovint resultats contradictoris. Sí que la majoria d'ells relaciona positivament aquest dismorfisme amb l'alteració de la salut gingival.

Així degut a que l'engrandiment induït per fàrmacs sovint és un sobrecreixement combinat, explicable per la pròpia acció del fàrmac i a la inflamació sobreafegida, es fa difícil dilucidar en quina proporció aquest engrandiment és provocat per un factor o un altre. D'aquesta manera en el grup de les dihidropiridines el risc atribuïble al fàrmac seria 10.6-14.4 (GO/MB) vegades més de presentar aquest sobrecreixement, que si els pacients no estiguessin sotmesos a l'acció d'aquest fàrmac; i l'atribuïble a l'alteració de la salut gingival seria de 9.6 vegades més. Per al subgrup de nifedipina a dosi alta el risc fou superior, entre 17.4-23.6 (GO/MB) vegades més pel fàrmac; i l'atribuïble a la salut gingival fou similar al grup dihidropiridines (9.4). Respecte als altres calciantagonistes, diltiazem i verapamil, el risc fou més superior per l'alteració de la salut gingival que no pas per la presència del fàrmac inductor; aquest últim fet pot ser degut segurament a la reduïda grandària de la mostra. En la literatura no hem trobat publicacions que expresessin aquest risc de desenvolupar l'engrandiment gingival induït pels bloquejadors dels canals del calci - nifedipina, diltiazem i verapamil-.

El tractament de l'engrandiment gingival induït per fàrmacs, i en el nostre cas pels bloquejadors dels canals del calci, s'ha demostrat que pot ser reduït o previngut amb un bon control de placa dirigit a eliminar la inflamació gingival -raspallat i ús de col.lutoris-. *Philstrom i col.l. -1980-; Modéer i*

col.l. -1986-; Hancock i Swan -1990-; Seymour i Smith -1991-; López i col.l. -1994- Sovint però la cirurgia en els engrandiments més severos -fase quirúrgica del tractament periodontal-, esdevé l'únic tractament que pot arribar a resoldre aquest sobrecreixement; lògicament però després d'una preparació prequirúrgica -fase higiènica del tractament periodontal-, on l'objectiu és reduir el grau d'inflamació gingival i la presència d'irritants locals. Encara que la gingivectomia sigui el mètode més ràpid per l'eliminació del sobrecreixement gingival, aquest té en molts casos un valor temporal, ja que el teixit torna a créixer si el pacient no coopera en un adequat programa d'higiene oral -fase de manteniment del tractament periodontal-. Kiesser -1993-; Carranza -1993-

També cal entendre que la supressió, reducció o substitució del fàrmac inductor -quan això fos possible- seria el tractament etiològic adequat del sobrecreixement gingival induït per fàrmacs. Pernu i col.l. -1989-; Nishikawa i col.l. -1991- Així per exemple la nifedipina emprada com antihipertensiu, podria ser reemplaçada per d'altres agents: diurètics, β -bloquejants, inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina, ... Nishikawa i col.l. -1991-

Darrerament sembla ser que l'ús de determinats antibiòtics -metronidazol i azitromizina- han ajudat a reduir i en alguns casos resoldre l'engrandiment gingival induït per la ciclosporina A. Wong i col.l. -1994-; Cecchin i col.l. -1997-; Wahlström i col.l. -1995- Alguns d'aquests autors afirmen que es fa difícil discernir si la millora clínica del sobrecreixement, és el resultat de l'efecte antibacterià d'aquests antibiòtics o bé respon a algun altre mecanisme encara desconegut. Cecchin i col.l. -1997- En la fase de tractament ja s'ha comentat que el bon control de la placa bacteriana era un factor favorable en la reducció del sobrecreixement gingival farmacològic, per tant l'ús

d'antibiòtics per via sistèmica podrien eventualment afavorir aquesta millora clínica.

En el nostre treball no vàrem controlar l'evolució de les lesions, però sí que instruirem als pacients afectes d'aquest sobrecreixement gingival a seguir unes determinades normes d'higiene oral -raspallat mecànic i ús de col.lutoris antiplaca-.

Aquest dismorfisme és un efecte indesitjable dels calciantagonistes que habitualment és poc conegut pels clínics, degut segurament a la relativa repercussió sistèmica i a la poca rellevància dels símptomes que expressa el pacient. Per això informàrem als metges especialistes de la importància d'explicar als seus pacients aquest potencial efecte advers, i que en presència de sagnat, dolor, creixement, inflamació gingival, etc. seguissin controls amb el seu odontostomatòleg, per tal de minimitzar aquesta simptomatologia, sobretot quan la reducció/substitució del fàrmac inductor no fos clínicament possible.

Bullón i col.l. -1994- en el seu estudi apuntaren que els pacients cardíopates no tractats amb nifedipina presentaven un índex de sobrecreixement gingival superior que els control sans, però inferior que els tractats amb aquest fàrmac -nifedipina-. A més a més indicaren que pels tres grups -sans, cardíopates sense nifedipina i cardíopates amb nifedipina- les diferències eren significatives. Ells atribuïren aquests resultats a raons encara poc conegudes o bé simplement a un pitjor control de la salut gingival dels seus pacients cardíopates.

Els mateixos autors en un altre estudi de les mateixes característiques però on el fàrmac estudiat era el diltiazem, no trobaren diferències significatives respecte el sobrecreixement entre els controls sans i els

controls cardío-vasculars no tractats amb el fàrmac -diltiazem-. Bullón i col.l. -1995-

En el nostre estudi en la comparació dels subgrups controls -Net, Altres i cardío-vascular- vàrem trobar algunes diferències estadísticament significatives pel que fa a l'edat i als índexs de mesura.

Per l'edat era lògic esperar que existissin diferències significatives, ja que els pacients que presenten algun tipus de patologia cardío-vascular ho fan habitualment a unes edats més avançades, i per tant en conjunt són més grans que no pas els controls sans/nets.

Per ambdós índexs de sobrecreixement les diferències foren significatives, en les seves valoracions generals, tan sols entre els subgrups control nets i control cardío-vasculars. En canvi per les diferents localitzacions aquestes diferències entre els subgrups controls no es presentaren. Això s'explicaria pel fet que en la valoració general s'inclouen tots els engrandiments independentment de la localització, mentres que quan acotem el nombre i regió de dents a comparar aleshores el valor de comparació es redueix i es perd la significança.

També aquest grup cardío-vascular presentava una alteració significativa de la salut gingival en comparació als altres subgrups controls, cosa que podria explicar aquest sobrecreixement més marcat.

Darrerament la indústria farmacèutica ha anat introduint nous fàrmacs de la família de les dihidropiridines. Alguns d'ells a nivell experimental -lacidipina i oxodipina- Hashigichi i col.l. -1994-; Wanner i col.l. -1988-; Nyska i col.l. -1990-; i d'altres en l'àmbit clínic -nitrendipina, nicardipina, felodipina i amlodipina- NBrown i col.l. -1990-; Nagano i col.l. -1985; Pascual-Castroviejo i Pascual -1997-; Lombardi i col.l. -1991-; Juncadella i col.l. -1994-; Seymour i col.l. -1994- ja s'han relacionat amb

l'engrandiment gingival. En aquest estudi també incloguérem pacients tractats amb algunes d'aquestes noves dihidropiridines (n=7), presentant-se aquest dismorfisme tan sols per l'amlodipina i la nicardipina, i no per la felodipina ni la nisoldipina.

La població estudiada acudia a un centre d'assistència primària, que en el període en què es desenvolupà aquest estudi, encara era un centre de referència per les diferents especialitats mèdiques (entre elles cor i pulmó). Per tant tots els usuaris del sistema de salut pública i dels diferents barris d'una ciutat industrial -Terrassa- propera a Barcelona, que seguien un control extrahospitalari de la seva patologia cardiovascular, eren visitats en aquest centre. Així encara que l'àrea d'influència d'aquest ambulatori era molt àmplia, segurament no seria exponent de tota la població tractada amb calciantagonistes, sobretot pel que fa referència als hàbits d'higiene oral tan diferenciats d'uns estrats socials a uns altres.

Aquest treball clínic encara que ha inclòs diferents bloquejadors dels canals del calci, ha valorat un nombre important de pacients tractats amb la nifedipina (n=65) en comparació a les mostres analitzades en d'altres estudis (n=50, *Bencini i col.l. -1986-* n=18 *Bullón i col.l. -1994-*). També s'han enregistrat un grup de pacients tractats amb el diltiazem (n=32), mostra comparativament més important que algunes de les revisades en la literatura (n=13) *Bullon i col.l. -1995-*; i un altra de més reduïda amb el verapamil (n=14). És per aquest motiu que creiem que els resultats obtinguts són rellevants, ja que es tracta d'una de les series més nombroses de la literatura.

En el futur caldrà analitzar mostres més àmplies de pacients tractats amb el diltiazem i sobretot amb el verapamil, per així poder determinar les freqüències de sobrecreixement gingival i valorar altres aspectes estudiats amb la nifedipina. També és lògic pensar que amb l'ús més ampli de les altres dihidropiridines diferents de la nifedipina, aquest sobrecreixement gingival es manifestarà de la mateixa manera, encara que faltaria establir la seva freqüència d'aparició.

VII - Conclusions.

1) Els bloquejadors dels canals del calci, dihidropiridines, diltiazem i verapamil, són uns dels agents responsables de l'engrandiment gingival farmacològic.

2) En la població general existeix una freqüència de sobrecreixement gingival que obeeix a múltiples factors i que en la nostra població control fou d'entre el 4.1-7.5%; i en la població casos la prevalença d'aquest dismorfisme per cadascun dels grups farmacològics fou del: 33.3-51.4% per les dihidropiridines, 31.3-50% pel diltiazem i 21.4-35.7 pel verapamil.

3) L'engrandiment que habitualment inicia el seu desenvolupament a nivell de la papil·la interdental, es manifesta en les dents anteriors dels maxil·lars, té un predomini pel sector inferior i vestibular, encara que també l'observem amb una menor freqüència en d'altres localitzacions.

4) L'edat, el sexe, així com les altres variables qualitatives no condicionen canvis significatius en la freqüència i severitat del sobrecreixement gingival induït per les dihidropiridines; i pel que fa a la quantitat de fàrmac acumulat -dosi de nifedipina/temps de tractament- existeix una correlació positiva per aquest dismorfisme, encara que estadísticament no significativa.

5) L'alteració de la salut gingival -inflamació- condiona significativament la freqüència i severitat de l'engrandiment gingival induït per les dihidropiridines; i respecte a l'acúmulo de placa bacteriana existeix una correlació positiva, encara que estadísticament no significativa.

6) Les diferents prevalences obtingudes per ambdós índexs -GO i MB- reflecteixen l'evolució clínica d'aquest dismorfisme, i encara que no existeix un índex estàndard per determinar la seva validesa, sí que tots dos són fiables en el registre de l'engrandiment gingival.

7) L'engrandiment gingival induït per fàrmacs és un sobrecreixement combinat en el que l'Odds Ratio o risc atribuïble a les dihidropiridines és de 10.6-14.4 vegades més que els que no estan sotmesos a l'acció d'aquest fàrmac; i l'atribuïble a l'alteració de la salut gingival fou 9.6 vegades més.

8) L'engrandiment gingival que presenten alguns dels pacients tractats amb els bloquejadors dels canals del calci, en comparació a la patologia de base que els afecta, sovint passa desapercebut tant pel clínic com pel pacient, degut segurament a la seva relativa repercusió sistèmica i a la pobre simptomatologia que aquests refereixen, però que en definitiva també influencien l'estat de salut global d'aquests individus. Així la prevenció i el tractament d'aquest dismorfisme millorarien determinats aspectes de la salut buco-dental de la nostra població objecte d'estudi.

VIII - Bibliografia.

Aarli JA, Tonder O. Effect of antiepileptic drugs on serum and salivary Ig A. *Scand J Immunol.* 1975; 4: 391-396.

Aas E. Hyperplasia gingivae diphenylhydantoinea. A clinical, histological and biochemical study. *Acta Odont Scand* 1963; Suppl. 34 : 1-30.

Abt E, Wigdor H, Lobraico R, Carlson B, Harris D, Pyrcz R. Removal of benign intraoral masses usin the CO2 laser. *J Am Dent Assoc* 1987; 115: 729-731.

Adams D, Davies G. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. *Br Dent J* 1984; 157: 89.

Addy V, McElnay JC, Eyre DG, Campbell N, D'Arcy PF. Risk factors in phenytoin-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1983; 54; 373-377.

Akimoto Y, Tanaka S, Omata H, et al. Gingival hyperplasia induced by nifedipine. *J Nihon Univ Sch Dent* 1991; 33: 174-181.

Allman SD, McWhorter AG, Seale NS. Evaluation of cyclosporin-induced gingival overgrowth in the pediatric transplant patient. *Pediatr Dent* 1994; 16: 36-40.

Angelopoulos AP, Goaz PW. Incidence of diphenylhydantoin hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972; 34: 898-906

Angelopoulos AP. A clinicopathological review. Diphenylhydantoin gingival hyperplasia. 1 Incidence, clinical features and histopathology. 2 aetiology, pathogenesis, differential diagnosis and treatment. *J Can Dent Assoc* 1975; 41: 103-106 // 275-283.

Angelopoulos AP. Histopathological, histochemical and quantitative studies of mast cells in hyperplasia gingivae diphenylhydantoinea. Oklahoma: University of Oklahoma 1966. Disertation.

Baeyens JM. Fármacos antianginosos. En: Flórez J editor. *Farmacología Humana.* Barcelona: Ed. Científicas y Técnicas. 1992: 613-614.

Ball EI. Case of gingivomatosis or elephantiasis of the gingiva. *J Periodontol* 1946; 12: 96.

Ball DE, McLaughlin WS, Seymour RA, Kamali F. Plasma and saliva concentrations of phenytoin and 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin in relation to the incidence and severity of phenytoin-induced gingival overgrowth in epileptic patients. *J Periodontol*. 1996; 67: 597-602.

Barak S, Engelberg IS, Hiss J. Gingival hyperplasia caused by nifedipine. Histopathological findings. *J Periodontol* 1987; 58: 639-642.

Barak S, Kaplan I. The CO₂ laser in the excision of gingival hyperplasia caused by nifedipine. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 633-635.

Barclay S, Thomason JM, Idle JR, Seymour RA. The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 311-314.

Bascones A, ed. *Periodoncia*. Madrid: Ediciones Avances, 1989; 1-20.

Bencini PL, Crosti C, Sala F, et al. Gingival hyperplasia by nifedipine. Report of a case. *Acta Derm Venereol*. 1985; 65: 362-365.

Bencini PL, Crosti C, Sala F, Ambroso GC, Marini D. Iperplasia gengivale da nifedipina. *Giorn It Derm Vener* 1986; 121: 29-31.

Benn A, Swan CH, Cooke WT, Blair JA, Matty AJ, Smith ME. Effect of intraluminal pH on the absorption of pteroylmonoglutamic acid. *Br Med J* 1971; 1: 148-150.

Bennett JA, Christian JM. Cyclosporine-induced gingival hyperplasia: case report and literature review. *J Am Dent Assoc* 1985; 111: 272-273.

Berg MJ, Fincham RW, Ebert BE, Schottelius DD. Decrease of serum folates in healthy male volunteers taking phenytoin. *Epilepsia* 1983; 29: 67-73.

Bergman G. Om gingivalförändringar hos epileptiker, behandlade med difenulhydantoin. *Odont T* 1946; 54: 548.

Berna N, Berna G. Il laser CO₂ negli inesti liberi di gengiva. *Nuova Proposta* 1988; 5:1-7.

Bernick S. Growth of the gingiva and palate. II. Connective tissue tumors. *Oral Surg* 1948; 1: 1098.

Bernier JL, Tiecke RW. Nevus of the gingiva. *J Oral Surg* 1950; 8: 165.

Bernstein A, Hassell T. Morphometric analysis of phenytoin-enlarged human gingiva at the level of ultrastructure. *J Dent Res* 1987; 66: 235.

Beveridge T. Cyclosporin A: clinical results. *Transplantation Proceedings* 1983; 15: 433-437.

Bishton RL, Norman RM, Tingley A. Pathology and chemistry of case of gargoylism, with appendix, chemical analysis of tissue polysaccharides by Stacey M and Barker SA. *J Clin Pathol* 1956; 9: 305.

Blaine E, Bell J, Smith JF. Treating drug-induced gingival hyperplasia. *Dent Surv* 1973; 49: 40-43.

Bokenkamp A, Bohnhorst B, Beier C, et al. Nifedipina aggravates cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 181-185.

Bonnaure-Mallet M, Tricot-Doleux S, Godeau GJ. Changes in extracellular matrix macromolecules in human gingiva after treatment with drugs inducing gingival overgrowth. *Arch Oral Biol* 1995; 40: 393-400.

Bowman J, Levy B, Grubb R. Gingival overgrowth induced by diltiazem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 183-185.

Britton S, Palacios R. Cyclosporin A - Usefulness, risks and mechanism of action. *Immunological Rev* 1982; 65: 5-21.

Brown RS, Beaver WT, Bottomley WK. On the mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. On the mechanism of DIGH. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 201-209.

Brown RS, Sein P, Corio R, Bottomley WK. Nitrendipine-induced gingival hyperplasia: First case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 593-596.

Brown RS, Si Stanislaw PT, Beaver WT, Bottomley WK. The administration of folic acid to institutionalized epileptic adults with phenytoin-induced gingival hyperplasia. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 655-668.

Brunet LI, Miranda J, Farré M, Berini L, Mendieta C. Gingival enlargement induced by drugs. *Drug Safety* 1996; 15: 219-231

Buchanan JT, Smith P. Cyclosporine and human gingival fibroblasts. *J Dent Res* 1986; 65: 789. Abstr. 574.

Buckner HJ. Diffuse fibroma of the gums. *J Am Dent Assoc* 1937; 24: 2003.

Bullón P, Machuca G, M-Sahuquillo A, et al. Clinical assessment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 256-259.

Bullón P, Machuca G, M-Sahuquillo A, et al. Clinical assessment of gingival size among patients treated with diltiazem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 300-304.

Burgmann C. DPH and folic acid. *Clin Dentist* 1974; 8.

Burket LW. *Oral Medicine*. Philadelphia: JB Lippincott Company 1946; 295

Cabane F, Bonenfant JL. *Anatomie pathologique. Principes de pathologie générale et spéciale*. Les presses de l'Université. Laval 1989.

Camargo PMD. Cyclosporin-and nifedipine-induced gingival enlargement: an overview. *J West Soc Periodont* 1989; 37: 57-64.

Caron F, Meurice JC, Dore P, et al. Gingival hyperplasia: a new side effect associated with trimethoprim-sulfamethoxazole (TML-SMX) treatment in pulmonary nocardiosis. *Thérapie* 1997; 52: 73-83.

Carpenter G. Receptors for epidermal growth factor and other polypeptide mitogens. *Ann Rev Biochem* 1987; 56: 881-914.

Carranza FA. Agrandamiento gingival. En: Carranza FA, eds. *Periodontologia clínica de Glickman*. México: Interamericana McGraw-Hill, 1993; 135-159.

Carranza FA. Anatomia del Periodonto. En: Carranza FA, eds. *Periodontologia clínica de Glickman*. México: Interamericana McGraw-Hill, 1993; 135-159.

Carranza FA. Técnica de gingivectomia. En: Carranza FA, eds. *Periodontologia clínica de Glickman*. México: Interamericana McGraw-Hill, 1993; 847-857.

Carruth JAS. Resection of the tongue with the carbon dioxide laser. *J Laryngol Otol* 1982; 96: 529-543.

Cebeci I, Kantarci A, Firatli E, Çarın M, Tuncer Ö. The effect of verapamil on the prevalence and severity of cyclosporine-induced gingival overgrowth in renal allograft recipients. *J Periodontol* 1996; 67: 1201-1205.

Cecchin E, Zanello F, De Marchi S. Treatment of cyclosporine-induced gingival hypertrophy. *Ann Intern Med*; 1997; 126: 409-410

Chee W, Jansen C. Phenytoin hyperplasia occurring in relation to titanium implants: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994; 9: 107-109.

Chevallier ME. Mouth manifestations an oral contraceptives. *Rev Odonto-Estomatol Midi Fran* 1970; 28: 96-103.

Chimenos E, Calsina G, Pereferrer D, Jané EI, López J, Roselló X. Agrandamientos gingivales yatrógenos. *Salud Rural* 1996;13: 45-54.

Chomette G, Auriol M, Labrousse, Vaillant JM. Effets tissulaires du laser CO2 en chirurgie stomatologique. *Arch Anat Cytol Path* 1989; 37: 219-223.

Ciancio SD. Gingival hyperplasia and diphenylhydantoin: a longitudinal study. *J Dent Res* 1974; 49. Abstr. 65.

Ciancio SG. Anticonvulsants. In: Holroyd SV, eds. *Clinical Pharmacology in Dental Practice*. St Louis: The CV Mosby Co, 1978; 116-120.

Cohen ES. Gingivectomy and gingivoplasty. In: Cohen ES, eds. *Atlas of Periodontal Surgery*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988; 29-40.

Coley C, Jarvis K, Hassell T. Effect of cyclosporin-A on human gingival fibroblasts in vitro. *J Dent Res* 1986; 65: 353.

Colvard MD, Bishop J, Weissman D, Bargiulo AV. Cardizem-induced gingival hyperplasia. *Periodont Case Rep* 1986; 8: 67-68.

Conrad GJ, Jeffay H, Boshes L, Steinberg AD. Levels of 5,5-diphenylhydantoin and its major metabolite in human serum, saliva and hyperplastic gingiva. *J Dent Res* 1974; 53: 1323-1329.

Cook HP. Oral lymphomas. *Oral Surg* 1961; 14: 690.

Coolidge ED. Hypertrophic gingivitis. *J Am Dent Assoc* 1941; 28: 1381.

Cucchi G, Giustianini S, Robustelli F. Gingival hyperplasia caused by verapamil. *Ital J Cardiol* 1985; 15: 556-557.

Dagogo JS, Atkinson S, Kendall-Taylor P. Homologous radioimmunoassay for epidermal growth factor in human saliva. *J Immunoassay* 1985; 6: 125.

Dahllöf G, Axio E, Modéer T. Regression of phenytoin-induced gingival overgrowth after withdrawal of medication. *Swed Dent J* 1991; 15: 139-143.

Dahllöf G, Hjerpe A. Synthesis of sulfated glycosaminoglycans by human gingival fibroblasts from phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Dent Res* 1987; 65: 250.

Dahllöf G, Modéer T, Otteskig P, Sundqvist KG. Subpopulations of lymphocytes in connective tissue from phenytoin-induced gingival overgrowth. *Scan J Dent Res* 1985; 93: 507-512.

Dahllöf G, Modéer T, Reinholt FP, Wilkström B, Hjerpe A. Proteoglycans and glycosaminoglycans in phenytoin induced gingival overgrowth. *J Periodont Res* 1986; 21: 13-21.

Dahllöf G, Modéer T. The effect of a plaque control program on the development of phenytoin-induced gingival overgrowth. A 2-year longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 845-849.

Daley TD, Wysocki GP, May C. Clinical and pharmacological correlations in cyclosporin-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 417-421.

Daley TD, Wysocki GP. Cyclosporine Therapy. Its significance to the periodontist. *J Periodontol* 1984; 55: 708-712.

Dallas BM. Hyperplasia of the oral mucosa in an edentulous epileptic. *N Z Dent J* 1963; 59: 54-55.

Das AK, Bhomick S, Dutta A. Oral contraceptives and periodontal disease. *J Ind Dent Assoc* 1971; 43: 155-158.

Deen-Duggins L, Fry HR, Clay JR, Turner JR. Hiperplasia gingival asociada a nifedipino: revisión de la bibliografía y presentación de cuatro casos. *Quintessence* 1997; 10: 102-109.

Delasnerie-Lauprêtre N, Turpin JC. Evaluation of the prevalence of side effects of phenobarbital in the Champagne Ardenne region (France). *Pathol Biol* 1991; 39: 780-784

Delliliers GL, Santoro F, Polli N, Bruno E, Fumagalli L, Risciotti E. Light and electron microscopical study of cyclosporine-A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1986; 57: 771.

Dixon JA, eds Surgical application of lasers. Chicago: Year Book Medical Publishers. Inc., 1983; 1-24.

Dollery C, ed. Therapeutic Drugs 1991. London: Churchill Livingstone, 1991.

Donnenfeld OW, Stanley HR, Bagdonoff L. A nine month clinical and histological study of patients on diphenylhydantoin following gingivectomy. J Periodontol 1974; 45: 547-557.

Donnenfeld OW, Stanley HR. The effect of plaque in patients following gingivectomy for dilantin hyperplasia. IADR 1972: 156.

Doria G, Cangemi F, Gulizia M, Lo Giudice P, Circo A. Su tre casi di iperplasia gengivale in corso di terapia con nifedipina. Minerva Cardioangiol. 1990; 38: 97-100.

Dreizen S, Levy BM, Bernick S. Studies on the biology on the periodontium of marmosets. VIII. The effect of folic acid deficiency on the marmoset oral mucosa. J Dent Res 1979; 49: 616-620.

Drew HJ, Vogel RY, Molofsky W, Baker H, Frank O. Effect of folate on phenytoin hyperplasia. J Clin Periodontol 1987; 14: 350-356.

Dreyer WP, Thomas CJ. DPH-induced hyperplasia of the masticatory mucosa in an edentulous epileptic patient. Oral Surg 1978; 45: 701.

Dummett CO. Oral tissue reactions from dilantin medication in the control of epileptic seizures. J Periodontol 1954; 25: 112-122.

El-Ashiry GM, El-Kafrawy AH, Nasr MF, Younis N. Comparative study of the influence of pregnancy an oral contraceptives on the gingivae. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1970; 30: 472-475.

Eliam Y, Ariel M, Jablonska M, Grossowicz N. On the mechanism of folate transport in isolated intestinal epithelial cells. Am J Physiol 1981; 28: 170-175.

Ellis JS, Seymour RA, Monkman SC, Idle JR. Gingival sequestration of nifedipine in nifedipine-induced gingival overgrowth. *Lancet*. 1992; 339: 1382.

Ellis JS, Seymour RA, Monkman SC, Idle JR. Disposition of nifedipine in plasma and gingival crevicular fluid in relation to drug-induced gingival overgrowth. *J Periodontol Res* 1993; 28: 373-378.

Ellis JS, Seymour RA, Thomason JM, Butler TJ, Idle JR. Periodontal variables affecting nifedipine sequestration in gingival crevicular fluid. *J Periodont Res*. 1995; 30: 272-276.

Engle MB. Hormonal gingivitis. *J Am Dent Assoc* 1952; 44: 691.

Esterberg HL, White PH. Sodium dilantin gingival hyperplasia. *J Am Dent Assoc* 1945; 32: 16.

Facts and Comparisons. St Louis: Facts and Comparisons Inc. 1991; 149-150b.

Fan, Scott. Cyclosporine effects on gingival fibroblasts in vitro. *J Dent Res* 1989; 68: 288.

Farrer-Brown G, Lucas RD, Winstock D. Familial gingival fibromatosos: an unusual pathology. *J Oral Pathol* 1972; 1: 76-83.

Fattore L, Stablein M, Bredfeldt G, et al. Gingival hyperplasia: a side effect of nifedipine and diltiazem. *Spec Care Dent* 1991; 11: 107-109.

Fermín A, Carranza JL. Influencias endocrinas, hematológicas y de otro tipo sobre el periodonto. En: Fermín A, Carranza JL, eds. *Periodontología clínica de Glickman*. México: Interamericana.McGraw-Hill, 1993; 479-510

Ferrés E, López-Colomé JL, Moreno A, Villena J. Hiperplasia gingival asociada a nifedipina. *Revista Clínica Española* 1989; 184: 341.

Flexner JM, Hartman RC. Megaloblastic anemia associated with anticonvulsant drugs. *Am J Med* 1969; 28: 386-395.

Flórez J. Fármacos nootropos y neuroprotectores. *Farmacología de las conductas anormales*. En: Flórez J editor. *Farmacología Humana*. Barcelona: Ed. Científicas y Técnicas, 1992: 509-522.

Flórez J. *Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis*. En: Flórez J editor. *Farmacología Humana*. Barcelona: Ed. Científicas y Técnicas. 1992: 698.

Flórez J. *Farmacología de la insuficiencia vascular*. En: Flórez J editor. *Farmacología Humana*. Barcelona: Ed. Científicas y Técnicas. 1992: 617-619.

Flórez J. *Fármacos antihipertensores*. En: Flórez J editor. *Farmacología Humana*. Barcelona: Ed. Científicas y Técnicas. 1992: 587-589.

Friskopp J, Engström P, Sundqvist K. Characterisation of mononuclear cells in cyclosporin-A induced gingival enlargement. *Scand J Dent Res* 1986; 94: 443-447.

Friskopp J, Klintmalm G. Gingival enlargement: a comparison between cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients. *Swed Dent J* 1986; 10: 85-92.

Fu E, Nieh S, Wikesjö UME. The effect of plaque retention on cyclosporine-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol* 1997; 68: 92-98.

Fuji A, Kobayashi S. Nifedipine inhibits Calcium uptake of nifedipine-sensitive gingival fibroblast. *J Dent Res* 1990; 67: 332.

Fujii A, Matsumoto H, Nakao S, Tshigawara H, Akimoto Y. Effect of calcium-channel blockers on cell proliferation, DNA-synthesis and collagen synthesis of cultured gingival fibroblasts derived from human nifedipine responders and non-responders. *Arch Oral Biol* 1994; 39: 99-104.

Garcia Bernal G, Collado A, Ceron A. Hiperplasia gingival como reacción adversa a nifedipina. *Atención Primaria* 1991; 8: 265.

Gardner AF, Schwartz FL, Pallen HS. Carcinoma of the oral regions. *Ann Dent* 1962; 21: 80.

Genco J, Henry M, Walter D. Cirugia Periodontal. En: Genco J, Henry M, Walter D, eds. *Periodoncia*. México: Interamericana McGraw Hill, 1993; 597-601.

Genco J. Efectos periodontales de transtornos sistémicos. En: Genco J, Henry M, Walter D, eds. *Periodoncia*. México: Interamericana McGraw Hill, 1993; 283-290.

George R, Pack ARC. Inhibition of mitogen-induced lymphoblastic transformation by folate. *J Dent Res* 1983; 62: 404.

Gertenrich RL, Brown CA. Treatment of dilantin gingival hyperplasia with proxigel. *Am J Med Defic* 1974; 78: 502-504.

Girwood RH. Foli acid, its analogues and antagonists. In: Sobotka H, Steward CP, eds. *Advances in clinical chemistry*. New York: Academic Press, 1960; 235.

Giustiniani S, Della Cuna FR, Marien M. Hyperplastic gingivitis during diltiazem therapy. *Int J Cardiol* 1987; 15: 247-249.

Glickman I, Lewitus M. Hyperplasia of the gingivae associated with Dilantin (sodium diphenylhydantoinate) therapy. *J Am Dent Assoc* 1941; 26: 199-207.

Glickman I. The periodontal tissues of the guinea pig in the vitamin C deficiency. *J Dent Res* 1948; 27: 9.

Goldthwait BA, Bendich A. Effects of a folic acid antagonist on nuclei acid metabolism. *J Biol Chem* 1952; 196: 841-853.

Gonzalez-Jaranay M, Mesa F. Nifedipine induced gingival hyperplasia. *Rev Eur Odontoestomatol* 1991; 3: 127-130.

Gorlin RJ, Pindborg JJ, eds *Syndromes on the head and neck*. New York: Interamerican McGraw-Hill, 1964.

Grant RH, Parsonage MJ, Barot MH. Phenytoin-induced gum hypertrophy in patients with epilepsy. *Curr Med Res Opin* 1988; 10: 652-655.

Greenberg MS. Neuromuscular diseases. In: Lynch MA, eds. *Burket's Oral Medicine*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1977; 500-501.

Grossman RM, Chevret S, Abi-Rached J, et al. Long-term safety of cyclosporin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 623-9.

Günham Ö, Gardner DG, Bostanci H, Günham M. Familial gingival fibromatosis with unusual histologic findings. *J Periodontol* 1995; 66: 1008-1011.

Haim G. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Hydantoin Hyperplasie der Gingiva beim Epileptikern. In: Rapp Commun. XIVè Cong Ass Rech Parodontopathies. Les Parodontopathies. Venice: ARPA Internationale 1955: 197-204

Hall BK, Squire CA. Ultrastructural quantitation of connective tissue changes in phenytoin induced gingival overgrowth in the ferret. *J Dent Res* 1982; 61: 9442-9452.

Hall WB. Dilantin hyperplasia. *J Periodont Res*.1965; 4: 36-37.

Hancock RH, Swan RH. Nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 12-14.

Harris TH, Ewalt JR. Complications following the use of sodium diphenylhydantoinate (Dilantin) Therapy. *J Oklahoma State Med Assoc* 1942; 35: 365-370.

Hashigichi J, Hisatomi M, Watari N, et al. Single and repeated dose toxicity studies on lacidipine in Beagle dogs. *Jpn Pharmacol Ther* 1994; 22: 343-75

Hassell T, Page R, Lindhe J. Histologic evidence for impaired growth control in diphenylhydantoin gingival overgrowth in man. *Arch Oral Biol* 1978; 23: 381-384.

Hassell T, Roebuck S, Page R, Wray S. Quantitive histopathologic assessment of developing phenytoin-induced gingival overgrowth in the cat. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 365-372.

Hassell T, Stanek III. Evidence that healthy human gingiva contains functionaly heterogenius fibroblast subpopulations. *Arch Oral Biol* 1983; 28: 617-625.

Hassell T, White GG, Jewson LG, et al. Valproic acid: a new antiepileptic drug with potential side effects of dental concern. *J Am Dent Assoc* 1979; 99: 983.

Hassell T. Evidence that cyclosporine, phenytoin and dihydropiridines elicit overgrowth by different mechanisms. *J Dent Res* 1990; 69: 164. Abstr. 447.

Hassell TM, eds. *Epilepsy and the oral manifestations of phenytoin therapy*. New York: Karger, 1981.

Hassell TM, Gilbert GH. Phenytoin sensitivity of fibroblasts as the basis for susceptibility to gingival enlargement. *Am J Pathol* 1983; 112: 218-223.

Hassell TM, Hefti AF. Drug-induced gingival overgrowth: Old problem, New problem. *Critical Rev Oral Biol Med* 1991; 2: 103-137.

Hassell TM, O'Donnell J, Pearlman J, Tesini D, Murphy T, Best H. Phenytoin-induced gingival overgrowth in institutionalized epileptics. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 242-253.

Hassell TM. Evidence for production of an inactive collagenase by fibroblasts from phenytoin-enlarged human gingivae. *J Oral Pathol* 1982; 11: 310-317.

Hefti AF, Eshenaur AE, Hassell TM, et al. Gingival overgrowth in cyclosporin A treated multiple sclerosis patients. *J Periodontol* 1994; 65: 744-9.

Heijl L, Sundin Y. Nitrendipine-induced gingival overgrowth in dogs. *J Dent Res* 1987; 66: 282.

Hein R, Mensing M, Muller P. Effect of vitamin A and its derivatives on collagen production and chemotactic response of fibroblasts. *Br J Dermatol* 1984; 111: 37.

Herbert V, Zalusky R. Interrelation of vitamin B12 and folic acid metabolism: folic acid clearance studies. *J Clin Invest* 1962; 41: 1263-1276.

Hermos JA, Adams WH, Liu YK. Mucosa of the small intestine in folate deficient alcoholics. *Ann Intern Med* 1972; 76: 957-965.

Hirschfeld I. Hypertrophic gingivitis-its clinical aspect. *J Am Dent Assoc* 1932; 19: 799.

Hugoson A. Gingival inflammation and female sex hormones. *J Periodont Res* 1970; 5.

Hylton RP. Use of CO2 laser for gingivectomy in a patient with Sturge-Weber disease complicated by dilantin hyperplasia. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 646-648.

Iacopino AM, Doxey D, Cutler CW et al. Phenytoin and cyclosporine A specifically regulate macrophage phenotype and expression of platelet-derived growth factor and interleukin-1 in vitro and in vivo: possible molecular mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1997; 68: 73-83.

Inoue F, Harrison J. Folic acid and phenytoin hyperplasia. *Lancet* 1981; 2: 86.

Ishida H, Kondoh T, Kataoka M et al. Factors influencing nifedipine-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol*. 1995; 66: 345-350.

Iwakura M, Shibuya Y, Obara Y, Shimada Y. Prevalence of gingival hyperplasia in the patients associated with nifedipine (anti-hypertensive drug) therapy. *J Dent Health* 1987; 37: 574-575.

Jaffe HL. Giant cell reparative granuloma, traumatic bone cyst and fibrous (fibro-osseous) dysplasia of the jaw bones. *Oral Surg* 1953; 6: 159.

Jensen ON, Olesen OV. Subnormal serum folate due to anticonvulsive therapy. A double-blind-study of the effect of folic acid treatment to patients with drug-induced subnormal serum folates. *Arch Neurol* 1970; 22: 181-182.

Johnson BD, Narayanan AS, Pieters HP, Page RC. Effect of cell donor age on the synthetic properties of fibroblasts obtained from phenytoin-induced gingival hyperplasia. *J Periodont Res* 1990; 25: 74-80.

Jorgensen RJ, Cocker ME. Variation in the inheritance and expression of gingival fibromatosis. *J Periodontol* 1974; 45: 472-77.

Juncadella E, Fandos JM, Alba J, et al. Hiperplasia gingival inducida por amlodipino. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 358-9.

Junqueira LC, Carneiro J. Tejido Conjuntivo. En: Junqueira LC, Carneiro J, eds. *Histología básica*. Barcelona: Salvat Editores, 1986; 85-113.

Kantor M, Hassell T. Increased accumulation of sulfated glycosaminoglycans in cultures of human fibroblasts from phenytoin induced gingival overgrowth. *J Dent Res* 1983; 62: 383.

Kaplan I, Giller S, eds. *CO2 laser surgery*. Berlín: Springer-Verlag, 1984; 13-203.

Kaplan I, Raif J. The sharplan carbon dioxide laser in clinical surgery: 7, years experience. In: Kaplan I, Raif J, eds. *The Biomedical Laser*. New York: Springer-Verlag Inc., 1981; 90.

Kapur RN, Girgis S, Little TM, Masotti RE. Diphenylhydantoin induced gingival hypertrophy; its relationship to dose and serum level. *Dev Med Child Neurol* 1973; 15: 483-487.

Katsumi Y, Takahara M, Watanabe Y, et al. Statistical study of incidence of gingival hyperplasia induced by hypotensive drugs. (Ca channel blockers). *J Jpn Stomatol Soc* 1991; 40: 169-178.

Katz J, Givol N, Chaushu G, Taicher S, Shemer J. Vigabatrin-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 180-182.

Kaufman AY. An oral contraceptive as an aetiologic factor in producing hyperplastic gingivitis and a neoplasm of the pregnancy tumour type. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969; 28: 666-670.

Kazuhiko A, eds. *New frontiers in laser medicine and surgery*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983; 140-153.

Kerageorgis BP. Elephantiasis of the gingivae. *Surg Gynecol Obstet* 1950; 90: 461.

Kerr DA. Granuloma pyogenicum. *Oral Surg* 1951; 4: 155.

Kieser, JB. Simple pockets surgery: II soft tissue resection technique. In: Kieser JB, eds. *Periodontics. A practical approach*. London: Wright, 1990; 187-225.

Kilpinen E, Raeste AM, Collan Y. Hereditary gingival hyperplasia and physical maturation. *Scand J Dent Res* 1978; 86: 118.

Kimball OP. The treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoinate. *J Am Med Assoc* 1939; 112: 1244-1245.

King GN, Fullinfaw E, Higgins TJ, Walker RG, Francis DMA, Wiesenfeld D. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 286-293.

Klingsberg J, Cancellaro LA, Butcher EO. Effects of air drying in rodent oral mucous membrane. A histologic study stimulated mouth breathing. *J Periodontol* 1961; 32: 38.

Klipstein FA. Subnormal serum folate and a macrocytosis associated with anticonvulsant drug therapy. *Blood* 1964; 23: 68-84.

Knowles GC, McCulloch CAG. Relationship of phagocytosis to cellular growth and structure in fibroblasts. *J Dent Res* 1991; 70: 590. Abstr. 2591.

Krundiack CL, Fukushima I, Fukushima T, Shiota T, Buterworth CE. A long-term study of the excretion of folate and pterins in a human subject after ingestion of C14 folic acid with observations of the effect of diphenylhydantoin administration. *Am J Clin Nut* 1978; 31: 88-93.

Laupacis A. For Canadian transplant study group. Complications of Cy-A therapy compared to azathioprine. *Transplant Prog* 1983; 15: 2748-2753.

Lavarenne J. Side-effects of calcium inhibitors. *Therapie* 1989; 44: 197-200.

Lederman D, Lummermann M, Reuben S, Freedman PD. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. *Oral Surg* 1984; 57: 620-622.

Lee KW. The fibrous epulis and related lesions. Granuloma pyogenicum "pregnancy tumor" fibroepithelial polyp and calcifying fibroblastic granuloma. A Clinico-pathological study. *Periodontics* 1968; 6: 277.

Lennox WG. The drug therapy of epilepsy. *J. Am. Med. Assoc* 1940; 114: 1347-1354.

Leppik IE. Antiepileptic medications. *Comp Cont Ed Dent* 1990; 14: 490-496.

Lindhe J. Anatomia del periodoncio. En: Lindhe J, eds. *Periodontologia clínica*. Buenos Aires: Panamericana, 1990; 15-58.

Lindhe J. ed. *Periodontologia clínica*. Buenos Aires: Panamericana, 1992; 75.

Listgarten MA. Periodontal probing: What does it mean?. *J Clin Periodontol* 1980; 7: 165.

Lite T, et al. Gingival patterns in mouth breathers. A clinical and histopathologic study and a method of treatment. *Oral Surg* 1955; 8: 382.

Livingston S, Livingston H. Diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Am J Dis Child* 1969; 117: 265-270.

Löe H, Listgarden MA, Terranova V / Terranova VM, Goldman HM, Listgarden MA. La encía estructura y función / El aparato de inserción periodontal: estructura, función y química. En: Genco RA, Goldman HM, Cohen DW, eds. *Periodoncia*. México: Interamericana McGraw-Hill, 1993; 3-32 / 33-55.

Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I - Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 533-51.

Löe H. Chemical gingivectomy. Effect of potassium hydroxide on periodontal tissues. *Acta Odontol Scand* 1961; 19: 517.

Lombardi T, Fiore-Donno, Belser U, et al. Felodipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and histologic study. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 89-92.

Lopez A, Hernández G, Gold S. Control of gingival enlargement induced by nifedipine. *J Dent Res* 1994; 73: 356. Abstr. 2037.

López-Sanchez AF, González-Romero EA, Hernández-Vallejo G, Lucas Tomás M. Agrandamientos gingivales. *Avances en Periodoncia* 1994; 6: 73-98.

Lucas RM, Howell L, Wall B. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: a histochemical and ultrastructural study. *J Periodontol* 1985; 56: 211-215.

Lundström A, Eeg-Olofsson O, Hamp SE. Effects of anti-epileptic drug treatment with carbamazepine or phenytoin on the oral state of children and adolescents. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 482-488.

Luomanen M. Oral focal epithelial hyperplasia removed with CO2 laser. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990; 19: 205-207.

Lynn BD. "The Pill" as an etiologic agent in hypertrophic gingivitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1967; 24: 333-334.

Maguire JH, Greenwood RS, Lewis DV, Hassell TM. Phenytoin-induced gingival overgrowth incidence is dependent upon co-medication. *J Dent Res* 1986; 65: 249.

Maier AW, Orban B. Gingivitis in Pregnancy. *Oral Surg* 1949; 2: 334.

Malpas JS, Spray GN, Sitts LJ. Serum folic acid and vitamin B12 levels in anticonvulsant therapy. *Br Med J* 1966.

Mariani G, Calastrini C, Carinci F, et al. Ultrastructural features of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1993; 64: 1092-7.

Masi P. Ulteriore contributo alla conoscenza delle alterazioni parodontali da difenilidantoinato sodico. *Riv Ital Stomat* 1953; 11: 1409.

Mathis DE, Scheetz AP. Calcium channel antagonists and gingival hyperplasia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 624-5.

Mathis H. Zur Frage der hyperplasie der gingiva unter dilantindauer behandlung. *Deutsch Zahnärztl* 1954; 9: 1280.

Matsumoto H, Fujii A, Akimoto Y. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers on responder and non-responder gingival fibroblasts. *Jpn J Pharmacol* 1992; 58: 217. Abstr. 491.

Matsumoto H, Hashimoto T, Fujii A, Ito M, Uehara S. (Ca)ⁱ response in nifedipine-and phenytoin-responder gingival fibroblasts. *J Dent Res* 1994; 73: 356. Abstr. 2031.

McCarthy FP. A clinical and pathological study of oral disease. *J Am Med Assoc* 1941; 116: 16.

McCord JF, Sloan P, Hussey DJ. Phenytoin hyperplasia occurring under complete dentures: A clinical report. *J Prost Dent* 1992; 68: 569-572.

McGaw T, Lam S, Coates J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 293-297.

McLaughlin WS, Ball DE, Seymour RA, Kamali F, White K. The pharmacokinetics of phenytoin in gingival crevicular fluid and plasma in relation to gingival overgrowth. *J Clin Perodontol*. 1995; 22: 942-945.

Meirynska A, Abrahamnyska M, Gotsman M. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: case reports and literature review. *Isr J Med Sct* 1989; 25: 453-455.

Mendieta C. Clasificación de las enfermedades periodontales. *Avances en Odontoestomatología* 1995; 11 Suppl B : 135-143.

Meyer P. ed. En: *Fisiología humana*. Barcelona: Salvat Editores. 1985: 805-821.

Miller CS, Damm DD. Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population. *J Periodontol* 1992; 63: 453-456.

Millhon JA, Osterberg AE. Relationship between gingival hyperplasia and ascorbic acid in the blood and urine of epileptic patients undergoing treatment with sodium 5,5-diphenylhydantoinate. *J Am Dent Assoc* 1942; 29: 207-212.

Modéer T, Andersson G. Regulation of epidermal growth factor receptor metabolism in gingival fibroblasts by phenytoin in vitro. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 188-191.

Modéer T, Dahllöf G, Theorell K. Oral health in non-institutionalized epileptic children with special reference to phenytoin medication. *Community Dent Oral Epidemiol* 1986; 14: 165-168.

Modéer T, Dahllöf G. Development of phenytoin-induced gingival overgrowth in non institutionalized epileptic children subjected to different plaque control programs. *Acta Odontol Scand* 1987; 45: 81-85.

Moreu G, González-Jaranay M, Gijón JJ, Otero A. Agrandamiento gingival inducido por nifedipino en una población de pacientes cardio-vasculares. Estudio clínico. *Archivos de Odontoestomatología* 1995; 11: 249-255.

Morisaki I, Kato K, Loyola-Rodriguez JP, Nagata T, Ishida H. Nifedipine-induced gingival overgrowth in the presence or absence of gingival inflammation in rats. *J Periodont Res.* 1993; 28: 396-403.

Morisaki I, Akiyama YM, Miyawaki YN, Mori Y. Positive correlation between blood cyclosporin A level and severity of gingival overgrowth in rats. *J Periodontol* 1997; 68: 7-11.

Moskow BS. The pathogenesis of the gingival cyst. *Periodontics* 1966; 4: 23.

Moy LS, Tan EML, Holness R, Uitto J. Phenytoin modulates connective tissue metabolism and cell proliferation in human skin fibroblast cultures. *Arch Dermatol* 1985; 121: 79-83.

Munchelknauss R. Histologische und histochemische befund bei gingivahyperplasien nach hydantoinmedikation. *Deutsch Zahnärztebl* 1964; 18: 687.

Nagano S, Ogawa T, Fukuyama s, et al. Influence of nicardipine hydrochlorhide on hypotensive effect and insulin secretion in a patient of hypertensive diabetic mellitus. *Jpn Pharmacol Ther* 1985; 19: 5309-13.

Narayanan A, Hassell T. Characterization of collagens in phenitoin-enlarged human gingiva. *Coll Relat Res* 1985; 55: 513-518.

Nease WJ. Effect of sodium diphenylhydantoinate on tissue cultures of human gingival. *J Periodontol* 1965; 36: 22-33.

Needleman P, Corr PB, Johnson EM. Drogas usadas para el tratamiento del angor: nitratos orgánicos, bloqueadores de los canales de calcio y beta-bloqueantes. En: Goodman y Gilman eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Buenos Aires: Panamericana. 1986: 777-786.

Nery E, Edson R, Lee K, Pruthi V, Watson J. Prevalence of nifedipine-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1995; 66: 572-578.

Neumayer HH, Budde K, Färber L, et al. Conversion to microemulsion cyclosporine in stable renal transplant patients: results after one year. *Clin Nephrol* 1996; 45: 326-31.

Nimni ME, Harkness RD. Molecular structure and functions of collagen. In: Nimni ME, eds. *Collagen I: Biochemistry*. United States: CRC Press Inc., 1988; 3-77.

Nishikawa S, Tada H, Hamasaki A, et al. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and in vitro study. *J Periodontol* 1991; 62: 30-35.

Norris J, Cunliffe W. Phenytoin-induced gum hypertrophy improved by isotretinoin. *Int J Dermatol* 1987; 26: 602.

Nyska A, Waner T, Pirak M, Galiano A, Zlotogorski A. Gingival hyperplasia in rats induced by oxodipine, a calcium channel blocker. *J Periodonto Res* 1990; 25: 65-68.

Nyska A, Waner T, Zlotogorski A, et al. Animal model of human disease: oxodipine-induced gingival hyperplasia in Beagle dogs. *Am J Pathol* 1990; 137: 737-739.

O'neil TCA, Figures KH. The effects of chlorhexidine and mechanical methods of plaque control on the recurrence of gingival hyperplasia in young patients taking phenytoin. *Br Dent J* 1982; 16: 130-133.

O'Valle F, Mesa F, Aneiros J, et al. Gingival overgrowth induced by nifedine and cyclosporin A. Clinical and morphometric study with image analysis. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 591-7.

Obrink B, Sundelöf L. Light scattering in the study of associating macromolecules. The binding of glycosaminoglycans to collagen. *Eur J Biochem* 1973; 37: 226.

Offenbacher S. Effects of dilantin on monocytic growth factors. *J Periodontol* 1993; 3: 237-238.

Olesen OV, Jensen ON. The influence of folic acid on phenytoin DPH (metabolism and the 24 hour fluctuation in urinary output of 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (HPPH). *Act Pharmacol Toxicol* 1980; 7: 402-413.

Pack ARC. Folate mouthwash: effects on established gingivitis in periodontal patients. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 619-628.

Palquist R, Borga O, Rane A, Walsh Z, Sjoqvist F. Enhance plasma protein binding of phenytoin in patients on valproic acid. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 547.

Panuska HJ, Gorlin RJ, Bearman JE, Mitchell DF. The effect of anticonvulsant drugs upon the gingiva. A series of analyses of 1048 patients. *J Periodontol* 1960; 31: 336-344.

Pascual-Castroviejo I, Pascual I. Hiperplasia gingival inducida por nicardipina. *Neurología* 1997; 12: 37-39.

Patel CKN, McFarlane RA, Faust WL. Selective excitation through vibrational energy transfer and optical maser action in N₂-CO₂. *Physiol Rev* 1964; 13: 617.

Pecaro BC, Garehime WJ. The CO₂ laser in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41: 725.

Peñarrocha M, Bagan JV, Antolina MM, Alfaro A. Sobrecrecimiento gingival inducido por difenilhidantoina sódica. *Revista Europea de Odontoestomatología* 1989; 1: 41-48

Peñarrocha-Diago M, Bagan-Sebastian JV, Vera-Sempere F. Diphenylhydantoin-induced gingival overgrowth in man: a clinico-pathological study. *J Periodontol* 1990; 61: 571-574.

Perlík F, Kolínová M, Zvárová J, et al. Phenytoin as a risk factor in gingival hyperplasia. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 445-8.

Pernu HE, Oikarinen K, Hietanen J, Knuuttila M. Verapamil-induced gingival overgrowth: a clinical, histologic and biochemic approach. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 422-425.

Pernu HE, Pernu LM, Knuuttila ML. Effect of periodontal treatment of gingival overgrowth among cyclosporin A-treated renal transplant recipients. *J Periodontol* 1993; 64: 1098-100.

Perona M, Ibáñez P, Sagredo E, Pino A, Ortiz G. Células de Langerhans en la encía normal, inflamada i con hiperplasia hidantoínica. *Avances en Odontoestomatología* 1987; 3: 57-65.

Phillips RL, Shafer WG. And evaluation of the peripheral giant cell tumor. *J Periodontol* 1955; 26: 216.

Physician's Desk Reference, 45 th ed. Oradell, NJ: Medical Economics Co. Inc. 1991: 2055-2058.

Piatelli A, Petrelli I, Fanci P. Regression following reduction of daily drug dosage in cyclosporin A-induced gingial overgrowth in bone marrow transplant recipients. *Acta Stomatol Belg* 1993; 90: 171-6.

Pick RM, Pecaro BC, Silberman CJ. The laser gingivectomy. The use of the CO2 laser for the removal of phenytopin hyperplasia. *J Periodontol* 1985; 56: 492-496.

Pihlstrom BL, Carlson JF, Smith QT, Bastien SK, Keenan KM. Prevention of phenytoin associated gingival enlargement- a 15-month longitudinal study. *J Periodontol* 1980; 51: 311-317.

Pocock SJ. The size of a clinical trial. En: Pocock SJ, ed. *Clinical trials. A practical approach*. London: John Wiley & Sons 1984; 123-141.

Poppell TD, Keeling SD, Collins JF, Hassell TM. Effect of folic acid on recurrence of phenytoin-induced gingival overgrowth following gingivectomy. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 134-139.

Puolijoki H, Shtonen L, Saha H, Suojanen I. Gingival hyperplasia caused by nifedipine. Case report. *Proc Finn Dent Soc*. 1988; 44: 311-314.

Quigley GA, Hein JW. Comparative classifying efficinecy of normal and power brushing. *J Am Dent Assoc* 1962; 65: 26-9.

Ramon Y, Behar S, Kishon Y, Engelberg I. Gingival hyperplasia caused by nifedipine-a preliminary report. *Int J Cardiol* 1984; 5: 195-204.

Rapp R, Nikiforuk G, Donohue DW et al. Idiopathic hyperplasia of gingivae associated with macrocheilia and ankyloglossia: A case report. *J Periodontol* 1955; 26: 51.

Rateitschak-Plüss E, Hefti A, Loertscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporine-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 237-246.

Reader ZA. Gingival hyperplasia resulting from diphenylhydantoin sodium: A review of the literature. *J Oral Surg* 1950; 8: 25.

Reynolds EH, Milner G, Mathews D, Chanarin T. Anticonvulsant therapy megaloblastic haematopoiesis and folic acid metabolism. *Quater J Med* 1966; 35: 521-536.

Rickles NH, Everett FG. Gingival and lateral periodontal cysts. *Parodontologic* 1960; 14: 41.

Robertson RM, Robertson D. Fármacos usados en el tratamiento de la isquemia miocárdica. En: Goodman & Gilman eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw-Hill Interamericana. 1996: 821-828.

Robinson LJ. Gingival changes produced by dilantin sodium. *Dis Nerv Syst* 1942; 3: 88.

Roed-Petersen B. The potential use of CO₂-laser gingivectomy for phenytoin-induced gingival hyperplasia in mentally retarded patients. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 729-731.

Rossmann JA, Gottlieb S, Koudelkas BM, McQuade MJ. Effects of CO₂ laser irradiation on gingiva. *J Periodontol* 1987; 58: 423-425.

Rostock M, Fry R, Turner J. Severe gingival overgrowth associated with ciclosporine therapy. *J Periodontol* 1986; 57: 294.

Rushton MA. Hereditary or idiopathic hyperplasia of the gums. *Dent Prac* 1957; 7: 136.

Russo LS. Valproate-induced stomatitis. *Neurology* 1981; 31: 329-331.

Sauget P, Monteil RA, Monrad P, Loubiere R, Lapalus P, Haudebourg C. Hyperplasia gingival secondary to the use of calcium antagonists: analysis. *J Biol Buccale* 1992; 20: 25-32.

Savara BS, Suher T, Everett FG et al. Hereditary gingival fibrosis study of a family. *J Periodontol* 1954; 25: 12.

Schafter WG. Cell stimulatory effect on diphenylhydantoin in tissue culture. *J Dent Res* 1961; 40: 680.

Schluger S, ed. *Periodontal diseases*. London: Lea & Febiger 1990; 365.

Schmidt BL, Pogrel MA, Perrot DH, Regezi JA. Massive gingival enlargement and alveolar bone loss: report of two cases. *J Periodontol* 1995; 66: 811-816.

Schneider LC, Weisinger E. The true gingival fibroma-an analysis of 129 fibrous gingival lesions. *J Periodontol* 1978; 49: 423.

Serrano V, Casas A. Factores de crecimiento: ¿Un nuevo enfoque terapéutico?. *Periodoncia* 1997; 7: 99-115.

Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM, et al. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 281-3.

Seymour RA, Heasman PA. Adverse drug reactions and the periodontal tissues. In: Seymour RA, Heasman PA, Macgregor IDM, eds. *Drugs diseases, and the periodontium*. London: Oxford University Press, 1992; 77-91.

Seymour RA, Heasman PA. Drugs and periodontium. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 1-16.

Seymour RA, Jacobs DJ. Cyclosporin and the gingival tissues. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 1-11.

Seymour RA, Smith DG, Rogers SR. The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 610-613.

Seymour RA, Smith DG, Turnbull DN. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 413-419.

Seymour RA, Smith DG. The effect of plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 107-110.

Seymour RA. Calcium channel blockers and gingival overgrowth. *Br Dent J* 1991; 170: 376-379.

Shafer WG. Effect of dilantin sodium analogues on cell proliferation in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961; 106: 694-696.

Shaftic AA, Widdup LL, Abate MA, Jackowitz AI. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 602-613.

Shibly O, Ciancio S, Anderson T, Bartz N, Mather M, Farber R. The role of 0.12 % clohexidine gluconate in drug induced hyperplasia. *J Dent Res* 1994; 73: 356. Abstr. 2034.

Siegmund H. Hyperplastische Gingivitis bei Epilepsie. *Dtsch Zahnärztl Z* 1951; 6: 6.

Slavin J, Taylor J. Cyclosporin, nifedipine, and gingival hyperplasia. *Lancet*, 1987; 26: 739.

Sloan PJM, O'Neil TCA, Smith CJ and Holdsworth CD. Multisystem sarcoid presenting with gingival hyperplasia. *British Journal of Oral Surgery* 1983; 21: 31-35.

Smith M, Glenert U. Gingivhyperplasi forarsaget af behandling med verapamil. *Tandlaegebladet* 1987; 91: 849.

Snyder CH. Syndrome of gingival hyperplasia, hirsutism, and convulsions, dilantin intoxication without dilantin. *J Pediat* 1965; 67: 499.

Somacarrera ML, Hernández G, Acero J, et al. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J Periodontol* 1994; 65: 671-5.

Sooriyamoorthy M, Gower DB, Eley BM. Androgen metabolism in gingival hyperplasia induced by nifedipine and cyclosporin. *J. Periodont Res* 1990; 25: 25-30.

Sooriyamoorthy M, Gower DB. Drug induced gingival overgrowth: clinical features and possible mechanisms. *Med Sci Res* 1989; 17: 881-884.

Southern AL, Rappaport SC, Gordon GC, Vittek J. Specific 5 alpha dihydrotestosterone receptors in human gingiva. *J Clin Endocrin Metab* 1978; 47: 1378-1382.

Sperber GH. Oral contraceptive hypertrophic gingivitis. *J Dent Assoc S Afric* 1969; 24: 37-40.

Staple PH. Some tissue reactions associated with 5:5-diphenylhydantoin ("dilantin") sodium therapy. *Br Dent J* 1953; 95: 289.

Steele RM, Schuna AA, Schreiber RT. Calcium antagonist-induced gingival hyperplasia. *Ann Intern Med* 1994; 120: 663-4.

Stirrups D, Inglis J. Tuberos sclerosi with non hydantoin gingival hyperplasia. Report of a case. *Oral Surg* 1980; 49: 211.

Sud V. Gingival changes in deficiency states, pregnancy and lactation period. *J Dent Res* 1951; 30: 19.

Sutcliffe P. A longitudinal study of gingivitis and puberty. *J Periodont Res* 1972; 7: 52.

Syrjanen S, Syrjanen K. Hyperplastic gingivitis in a child receiving sodium valproate treatment. *Proc Finn Dent Soc* 1979; 75: 95.

Tamargo J, Delpón E. Antagonistas del Calcio. En: Flórez J editor. *Farmacología Humana*. Barcelona: Ed. Científicas y Técnicas. 1992: 555-564

Tamargo J, Valenzuela C. Fármacos antiarrítmicos. En: Flórez J editor. *Farmacología Humana*. Barcelona: Ed. Científicas y Técnicas. 1992: 582.

Tamargo J, Delpón E. *Farmacología de la insuficiencia cardíaca II. Otros fármacos inotrópicos, fármacos vasodilatadores*. En: Flórez J editor. *Farmacología Humana*. Barcelona: Ed. Científicas y Técnicas. 1992: 549-554.

Thomason JM, Seymour RA, Rawlins MD. Incidence and severity of phenytoin-induced gingival overgrowth in epileptic patients in general medical practice. *Community Dent Epidemiol* 1992; 20: 288-291.

Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 37-40.

Thomason JM, Seymour RA, Soames JV. Severe mucosal hyperplasia of the edentulous maxilla associated with immuno suppressant therapy: a clinical report. *J Prosthet Dent* 1994; 72: 1-3.

Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS et al. Iatrogenic gingival overgrowth in cardiac transplantation. *J Periodontol* 1995; 66: 742-746.

Thomson M, Pack A. Effect of extended systemic and topical folate supplementation on gingivitis of pregnancy. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 275.

Thuchral PP. Idiopathic gingival hyperplasia. *J Indian Dent Assoc* 1972; 44: 109.

Tipton DA, Dabbous MKh. Dose-dependent collagenolytic response profiles in gingival fibroblasts to cyclosporine. *J Dent Res* 1989; 68: 361.

Tipton DA, Fry HR, Dabbous MKh. Altered collagen metabolism in nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Periodont Res*. 1994; 29: 401-409.

Tona E, Stahl SS. A polarized light microscopic study of rat periodontal ligament following surgical and chemical gingival trauma. *Helv Odontol Acta* 1967; 11: 90.

Toole B, Lowther D. The effect of chondroitin sulfate-protein formation of collagen fibril in vitro. *Biochem J* 1968; 109: 857.

Tyldesley WR, Rotter E. Gingival hyperplasia induced by ciclosporin-A. *Br Dent J* 1984; 157: 305-309.

Valsecchi R, Cinelli T. Gingival hyperplasia induced by erythromycin [letter]. *Acta Derm venereol* 1992; 72: 157.

Van der Kwast W. Speculations regarding the nature of gingival hyperplasia due to diphenylhydantoin-sodium. *Acta Med Scand* 1956; 153: 399-405.

Van der Wall E, Tuinzing D, Hiss J. Gingival hyperplasia: a possible side effect of nifedipine. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 1954.

Van der Zee E, Everts V, Beertsen W. Cytokines modulate routes of collagen breakdown. Review with special emphasis on mechanisms of collagen degradation in the periodontium and the burst hypothesis of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol*. 1997; 24: 297-305.

Vogel K, Heinegard D. Proteoglycans of bovine fibrous tendon and their interactions with tendon collagen in vitro. *Proc 7th Int Symp. Glycoconjugates, Lund-Ronneby, July 17-23 1983*; 830.

Vogel R, Deasy M, Alfano M, Schneider L. The effect of folic acid on gingival health in women taking oral contraceptives. *J Prevent Dentist* 1980; 6: 221-227.

Vogel R, Deasy M. The effect of folic acid on experimentally produced gingivitis. *J Prevent Dentist* 1978; 5: 30-32.

Vogel R, Fink R, Frank O, Baker H. The effect of topical application of folic acid on gingival health. *J Oral Med* 1978; 33: 20-22.

Vogel R, Fink R, Schneider L, Frank O, Baker H. The effect of folic acid on gingival health. *J Periodontol* 1976; 47: 667-668.

Vogel RI. Gingival hyperplasia and folic acid deficiency from anticonvulsive drug therapy: a theoretical relationship. *J Theor Biol* 1977; 67: 269-278.

Vogel RI. Relationship of folic acid to phenytoin-induced gingival overgrowth. In: Hassell TM, Johnston MC, Dudley KH, eds. *Phenytoin-induced teratology and gingival pathology*. New York: Raven Press, 1980; 163-178.

Wahlström E, Zamora JU, Teichman S. Improvement in cyclosporin-associated gingival hyperplasia with azythromycin therapy. *New Eng J Med* 1995; 332: 753-4.

Walker CR, Tomich CE, Hutton CE. Treatment of phenytoin-induced gingival hyperplasia by electrosurgery. *J Oral Surg* 1980; 38: 306-311.

Wallace ML, Neville BW. Squamous cell carcinoma of the gingiva with an atypical appearance. *J Periodontol* 1996; 67: 1245-1248.

Walshe MM. Cutaneous drug effect in epilepsy. *Trans St John Hosp Dermatol Soc* 1972; 58: 269-281.

Wanner T, Nyska A, Nyska M, Pirak M, Sela M, Galiano A. Gingival hyperplasia in dogs induced by oxodipine, a calcium channel blocking agent. *Toxicol Pathol* 1988; 16: 327-332.

Watts KD. Sarcoid of the gingivae: a case report. *British Journal of Oral Surgery* 1968; 6: 108.

Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG. Tejido conectivo. eds, *Histologia funcional*. Barcelona: Editorial Jims, 1985; 38-48.

Whitehead N, Reyner F, Lindenbaum J. Megaloblastics changes in the cervical epithelium. Association wit oral contraceptive therapy and reversal folic acid. *J Am Med Assoc* 1973; 226: 1421-1424.

Wintrobe MM., eds. *Clinical hematology*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1961.

Wondimu B, Sandberg J, Modéer T. Gingival overgrowth in renal transplant patients administered cyclosporin A in mixture or in capsule form. A Longitudinal study. *Clin Transplantation* 1996; 10: 71-6.

Wong W, Hodge MG, Lewis A, et al. Resolution of cyclosporin-induced gingival hypertrophy with metronidazole [letter]. *Lancet* 1994; 343: 986.

Wynne SE, Aldred MJ, Bartold PM. Hereditary gingival fibromatosis associated with hearing loss and supernumerary teeth- a new syndrome. *J Periodontol* 1995; 66: 75-79.

Wysocki GP, Gretzinger HA, Laupacis A, Ullan RA, Stiller CR. Fibrous hyperplasia of the gingiva. A side effect of cyclosporine-A therapy. *Oral Surg* 1983; 55: 274.

Zackin SJ, Weisberg D. Hereditary gingival fibromatosis. Report of a family. *Oral Surg* 1961; 14: 828.

Zebrowski E, Singer D, Brunka J. Cyclosporine-A nifedipine and phenytoin: comparative effects on gingival fibroblasts metabolism. *J Dent Res* 1986; 65: 331.

Zebrowski EJ, Pylypas SP, Odlum O, et al. Comparative metabolism of ³H-glucosamine by fibroblast populations exposed to cyclosporin. *J Periodontol* 1994; 65: 565-7.

Zegarelli EV, Kutscher AH, Lichtenthal R. Idiopathic gingival fibromatosis. Report of 20 cases. *Am J. Dig Dis* 1963; 8: 782.

Zhou LX, Pihlstrom B, Hardwick JP et al. Metabolism of phenytoin by the gingiva of normal humans: the possible role of reactive metabolites of phenytoin in the initiation of gingival hyperplasia. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 191-198.

Ziskin DE, Stowe LR, Zegarelli EV. Dilantin hyperplastic gingivitis 1. Its cause and treatment 2. Differential appraisal. *Am J Orthodont & Oral Surg* 1941; 27: 350.

Ziskin DE, Zegarelli E. Idiopathic fibromatosis of the gingivae. *Ann Dent* 1943; 2: 50.

IX - Annex.

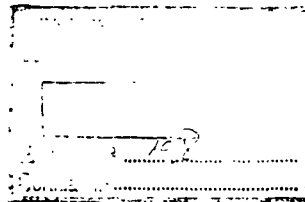
ANNEX I



UNIVERSITAT DE BARCELONA Divisió de Ciències de la Salut

Pabelló de Govern 1ª planta
c/ Feixà Llarga, s/n - Hospital de Bellvitge
08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Facultat d'Odontologia



Carles MENDIETA i FITER, Professor de
l'assignatura Patologia mèdico quirúrgica Bucal
del Departament Ciències morfològiques i odontostomatologia
d'acord amb el punt 2.9 de la normativa per a l'obtenció del Títol
de Llicenciat en Odontologia,

FAIG CONSTAR: Que el treball de fi de llicenciatura de l'alumne
JAUME MIRANDA i RIUS

de títol "ETIOPATOGENIA DE
L'AGRANDAMENT GINGIVAL"

compleix els requisits per ser presentat i qualificat davant del Tribunal que oportunament es nomeni.

L'Hospitalet, setze de juny de 1994

Signatura del Professor

Annex Ia
TESINA FINAL DE LLICENCIATURA D'ODONTOLOGIA - 1994.

SALA C3

A) Comunicaciones Orales de Investigación

Presidentes de Mesa:

Dra. Laura Campos B. (Zaragoza)

Dr. Juan Antonio García Núñez (Madrid)

Agrandamiento gingival. Patogénesis.

Sala C3. 16.15 h.

Autor/es: Miranda Rius J *, Brunet Llobet LI , Mendieta Fiter C

Centro de trabajo: Facultad de odontología, Univ de Barcelona.

Los Agrandamientos gingivales pueden ser debidos a un incremento del compartimento celular, tratandose en ese caso de un proceso tumoral -hiperplasia- como su término indica. No obstante este sobrecrecimiento podria ser tambien el resultado de un incremento del compartimento extracelular. El agrandamiento gingival, en concreto de origen farmacológico no implicaria necesariamente una hiperplasia pero si sería un ejemplo de crecimiento descontrolado del tejido conectivo de apariencia y composición normal en cuanto a la celularidad se refiere. Es por ello que el Dismorfismo por exceso de este tejido deberia ser definido clínicamente como un agrandamiento Sobrecrecimiento Gingival sin mezclar términos histopatológicos que confunden su descripción -hiperplasia, hipertrofia, fibrosis-. La presente comunicación pretende dar a conocer los mecanismos propuestos en la actualidad como explicativos del Agrandamiento gingival inducido por farmacos en relación a las diferentes hipótesis patogénicas

Annex Ib

XXIX REUNIÓ ANUAL DE LA SOCIETAT ESPANYOLA DE PERIODONCIA

Santander'1995

Sevilla`96



PROGRAMA CIENTIFICO

• **COMUNICACIONES** •

Sala C - Salón Estepa

Moderadores: Dres. Julián Saiz y Gerardo Moreu

17,30 h.: **INDICE DE AGRANDAMIENTO GINGIVAL.**

Miranda i Rius, J.; Brunet i Llobet, L. L.; Mendieta i Fiter, C.

Los estudios clínicos al igual que los experimentales, precisan de unos índices y medidas que permitan cuantificar de forma objetiva aquello que se estudia. Por lo tanto precisamos de estos métodos para que los resultados obtenidos puedan ser reproducidos por otros investigadores.

Los índices utilizados para cuantificar el grado de sobrecrecimiento gingival son poco fiables, ya que a menudo se basan en una valoración subjetiva de lo observado clínicamente.

La revisión de la literatura pone de manifiesto que en la mayoría de casos el criterio clínico que se utiliza para determinar la presencia y grado de agrandamiento gingival no están bien definidos universalmente, y por lo tanto podría ser inadecuado comparar los resultados de incidencia y/o prevalencia del agrandamiento gingival recogidos en los diferentes estudios.

La presente comunicación pretende recordar algunos índices diseñados para cuantificar el agrandamiento o sobrecrecimiento gingival, y a la vez establecer un índice modelo que describa con objetividad aquello que se manifiesta a nivel clínico.

Annex Ic

XXX REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIETAT ESPANYOLA DE PERIODONCIA

Sevilla`1996

Gingival Enlargement Induced by Drugs

Lluís Brunet,¹ Jaume Miranda,¹ Magí Farré,² Leonardo Berini³ and Carles Mendteta¹

1 Unit of Periodontics, Facultat d'Odontologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

2 Department of Pharmacology, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM),
Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

3 Unit of Oral Surgery, Facultat d'Odontologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

Contents

Summary	219
1 Periodontal Anatomy	220
2 Aetiology of Gingival Enlargement	221
3 Pathogenesis: Drugs That Cause Gingival Enlargement	221
3.1 Anticonvulsants	222
3.2 Cyclosporin	223
3.3 Calcium Antagonists	225
3.4 Oral Contraceptives	226
4 Management	226
5 Conclusion	227

Summary

Gingival enlargement, an abnormal growth of the periodontal tissue, is mainly associated with dental plaque-related inflammation and drug therapy. Its true incidence in the general population is unknown. Gingival enlargement produces aesthetic changes, pain, gingival bleeding and periodontal disorders.

Although gingival overgrowth has been traditionally recognised as an adverse effect of phenytoin therapy, it has recently been reported in association with the use of cyclosporin and calcium antagonists. These 3 classes of drugs produce important changes in fibroblast function which induce an increase in the extracellular matrix of the gingival connective tissue.

In the majority of those patients for whom dosage reduction, or drug discontinuation or substitution is not possible, and for whom prophylactic measures have failed, surgical excision of gingival tissue remains the only treatment of choice.

Gingival enlargement is defined as an abnormal growth of the periodontal tissue. The terms 'gingival hyperplasia' and 'gingival hypertrophy' have been used interchangeably to designate enlargement of the gum. Since both terms refer to the histopathological characteristics of the process, it seems

more appropriate to use 'gingival enlargement' or 'gingival overgrowth', terms that define the clinical picture of this condition.

Gingival enlargement produces aesthetic changes and clinical symptoms including pain, tenderness, bleeding, speech disturbances, abnormal tooth

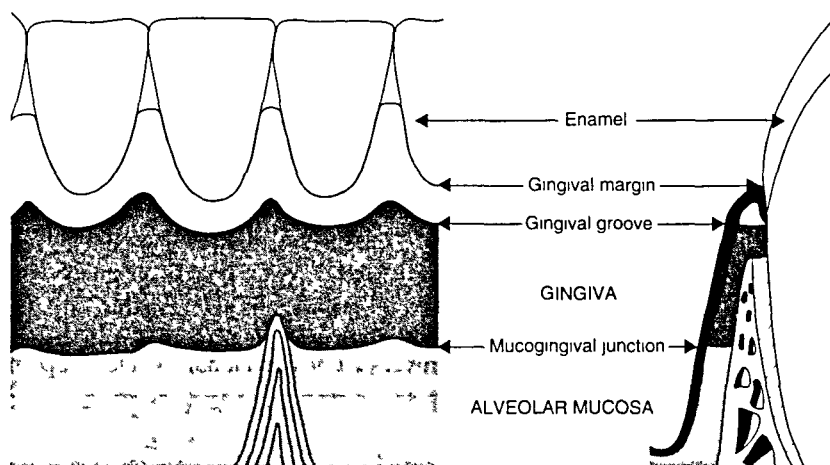


Fig 1 Periodontal protection tissues Anatomical relationships of normal gingiva

movement, dental occlusion problems, enhancement of caries development and periodontal disorders [1, 2]

Gingival overgrowth usually begins in the interproximal papillae more commonly in the anterior than in the posterior segments of jaw, therefore incisors and canine teeth are more often affected than premolars and molars. The preferred location is the labial (vestibular) surfaces compared with lingual/palatal surfaces [1, 2]

1. Periodontal Anatomy

The periodontium comprises the tissues that surround and support the teeth, it includes the gum and tooth anchorage the periodontal ligament, tooth cementum, and the alveolar bone (figs 1 and 2)

The gum is a mucous membrane that covers the dental arches, extending between the teeth to which it is adhered closely. Histologically, the gum consists of an epithelium (stratified squamous, keratinised or parakeratinised), connective tissue with fibroblasts and the extracellular matrix (largely made up of collagen fibres and ground substance – sulfated glycosaminoglycans) (fig 3)

The regulating cell of the gingival connective tissue is the fibroblast, which synthesises and breaks down the collagen fibres and the ground substance. The *periodontal ligament* is a connective tissue

structure that surrounds the dental root and connects it to the alveolar bone. This ligament has mechanical (insertion), physiological (remodelling), nutritive (blood supply) and sensorial (proprioceptive sensitivity) functions. The tooth *cementum* is

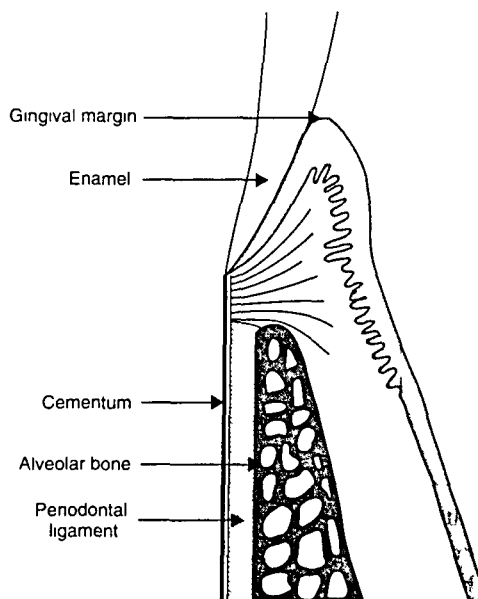


Fig 2. Periodontal insertion tissues cementum, alveolar bone and periodontal ligament

a hard structure, similar to bone tissue, whose function is to maintain the size of the root and guarantee the anchorage of the tooth. Finally, the *alveolar bone* is the structural tissue, to which the fibres of the periodontal ligament are anchored.^[1]

2. Aetiology of Gingival Enlargement

Gingival enlargement is associated with multiple factors including inflammation, drug use, neoplasia, hormonal disturbances, and ascorbic acid (vitamin C) deficiency (table I). In some cases, the cause of gingival overgrowth is unknown.

Disorders affecting the gingival fibroblasts or the enzymes responsible for the catabolism of the extracellular matrix (proteoglycanases, neutral proteases and collagenases) lead to a metabolic imbalance that favours the development of gingival enlargement. Chronic inflammation is the direct result of prolonged local irritation.

It has been shown that lack of oral hygiene, abnormal relationships between adjacent and antagonist teeth, cervical caries, overhanging dental restorations, food impaction and oral breathing may contribute to gingival enlargement.^[3]

3. Pathogenesis: Drugs That Cause Gingival Enlargement

The administration of certain drugs can cause gingival enlargement. Although the incidence of

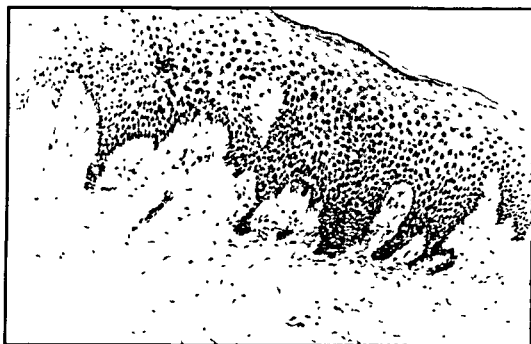


Fig. 3. Normal gum histology, showing stratified squamous epithelium (keratinised or parakeratinised), and connective tissue with fibroblasts and intercellular matrix (collagen fibres and ground substance) [haematoxylin and eosin, $\times 100$]

Table I. Aetiology of gingival enlargement^[1]

Inflammatory enlargement (acute and chronic)
Noninflammatory enlargement (idiopathic and drug-induced gingival enlargement)
Combined enlargement
Conditioned enlargement [hormonal, leukaemic, ascorbic acid (vitamin C)-associated and non-specific]
Neoplastic enlargement (benign and malignant tumours)
Development of enlargement associated with dental eruption

drug-related gingival overgrowth has been established, the frequency of gingival overgrowth in the general population is unknown. For many years, phenytoin was the only drug known to cause gingival overgrowth.^[4] Recently, gingival enlargement has been reported in association with the use of cyclosporin^[5,6] and calcium antagonists.^[7-10] These 3 classes of drugs are well-established causes of gingival enlargement, being responsible for most cases. Although small clinical series or single case reports of gingival enlargement attributed to other drugs have been published, in some of these descriptions, a cause-effect relationship has not been clearly demonstrated.

The pathogenesis of drug-induced gingival enlargement is poorly understood, although different mechanisms have been proposed (table II).^[11] It has been reported that some drugs induce a direct effect on a subgroup of fibroblasts, named 'responders', that are apparently genetically determined to be sensitive to the drug causing gingival growth.^[10,12] Such drugs produce a decrease in calcium influx (due to alterations in calcium-sodium exchange), which causes a decrease in cellular folic acid uptake and limits the production of the collagenase-activating enzyme (the active form of collagenase). While folic acid may be of benefit in preventing the recurrence of phenytoin-induced gingival changes, its role in the expression of the gingival overgrowth has not been determined. Also, in the presence of inflammation secondary to dental plaque, the catabolic ability of collagenase is saturated, and the inhibited degradation of the extracellular matrix causes a local accumulation of this matrix.

Table II. Possible pathogenetic mechanisms of drug-induced gingival enlargement⁽¹¹⁾

Inflammation from bacterial plaque
Increased sulphated glycosaminoglycans levels (ground substance)
Increased levels of immunoglobulins
Differences in gingival fibroblast phenotype population
Androgenic metabolism
Increased epidermal growth factor (EGF) levels
Pharmacokinetic and tissue-binding changes
Collagenase activation
Disruption of fibroblast cellular Na ⁺ /Ca ⁺⁺ flux
Folate deficiency

Histologically, drug-induced gingival enlargement is characterised by an uncontrolled growth of the connective tissue with an increase in ground substance that, in contrast, seems to be of normal composition and appearance with regard to cellularity and fibres (fig. 4).^[4,12-30] These changes are responsible for the production of gingival enlargement.^[11]

The clinical features and histological characteristics of gingival overgrowth caused by phenytoin, cyclosporin and calcium antagonists are remarkably similar, despite extensive differences in their corresponding chemical structures. Thus, some authors^[2,23,24] have considered that changes occurring in gingival tissue may be the result of metabolic biotransformation of the drug, rather than a consequence of the drugs themselves. Metabolites of these drugs may, therefore, be involved and could act in a similar way.^[2,23,24]

One property that is common to these 3 classes of drugs is that they all directly affect cellular calcium metabolism. Van der Wall et al.^[25] proposed that cellular production of collagenase is modulated by calcium influx, and that fibroblasts from patients treated with drugs that affect calcium metabolism may produce an inactive form of collagenase. This change could be responsible for an increase in extracellular matrix, resulting in gingival overgrowth.^[2,23,24] It is possible that other drugs may cause gingival enlargement by a similar mechanism.

3.1 Anticonvulsants

Gingival enlargement is a well-known adverse effect of phenytoin. However, there are a few reports in which gingival enlargement has been observed in patients treated with phenobarbital (phenobarbitone),^[26] valproic acid (sodium valproate),^[27] mephenytoin,^[28] and primidone.^[29]

3.1.1 Phenytoin

Gingival enlargement is one of the most frequent and troublesome adverse effects associated with the administration of phenytoin (fig. 5). Since 1939, when gingival enlargement was described for the first time by Kimball,^[4] more than 1500 articles on the subject have been published in the literature.^[30]

Both genders and all races are susceptible to phenytoin-induced gingival enlargement.^[31] Those affected are largely adolescents and young adults, and less frequently, the elderly.^[30,32] No positive correlation between prevalence or severity, and dosages administered or drug concentrations in blood or saliva has been established. However, controversial results have been reported concerning the association between dosages of phenytoin and degree of gingival enlargement. According to



Fig. 4. Gingivectomy specimen of phenytoin-induced gingival enlargement tissue, showing gingival epithelium (parakeratinised) exhibiting different degrees of acanthosis, long and thin rete pegs with confluence, and a relative lack of inflammation. The connective tissue is characterised by a diffuse mixture of dense collagen bundles interposed with varying amounts of ground substance (haematoxylin and eosin, x80).

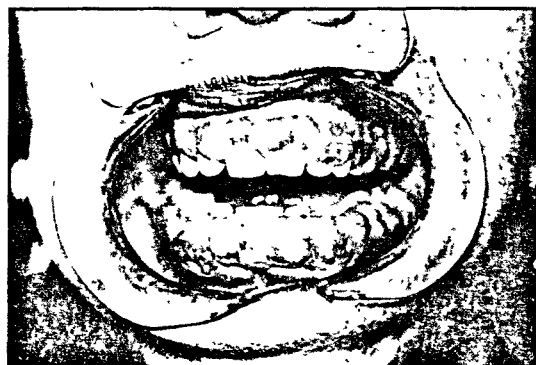


Fig. 5. Gingival enlargement induced by phenytoin in a 30-year-old woman with epilepsy who had been treated with phenytoin (200 mg/day) over a 7-year period

some authors gingival enlargement is related to the duration of phenytoin administration and doses,^[33-34] while others refute this relationship.^[35-36] Recently, gingival enlargement induced by phenytoin has also been observed in edentulous patients who have osteointegrated titanium dental implants.^[37]

Kimball^[41] reported a 57% incidence of gingival enlargement in patients treated with phenytoin. Other authors, however, have reported figures of 20 to 40%^[38-39] but incidence rates found in other studies have ranged from 3^[40] to 93%.^[32] The incidence in hospitalised patients has been estimated at 54%.^[41] This high range of variability may be attributed to the small number of cases reported in some publications, the absence of objective criteria to quantify the enlargement, large variations in phenytoin dosages, variations in the length of phenytoin exposure, and differences in the age of the patients.^[41]

3.1.2 Phenobarbital (Phenobarbitone)

The first report describing phenobarbital-induced gingival enlargement was published in 1960 by Panuska et al.^[26] In a series of 277 patients treated with phenobarbital monotherapy, gingival enlargement was found in 22%. These results have not been confirmed by other authors. Delasnerie-Lauprêtre and Turpin, in 1991,^[42] recorded only 4 cases of gingivitis as an adverse effect of pheno-

barbital therapy in a group of 454 patients. Despite these 2 reports, the clinical evidence seems to indicate that phenobarbital can hardly be considered an inducer of gingival enlargement.

3.1.3 Valproic Acid (Sodium Valproate)

In 1979, Syrjanen and Syrjanen^[27] reported a case of valproic acid-induced hyperplastic gingivitis in a 15-month-old child. Histological examination showed an increase in connective tissue with marked inflammation and dilation of capillaries. This overall enlargement decreased when the valproic acid dosage was reduced.

Valproic acid can produce a platelet dysfunction accompanied by spontaneous gingival bleeding without inflammatory signs.^[15] It is possible that this effect could be the reason for the oedematous enlargement described previously.^[27]

In 1981, Russo^[43] reported 2 cases of stomatitis in patients treated with valproic acid, which improved after withdrawal of the drug. In one of these patients, valproic acid therapy was readministered and stomatitis reappeared.^[43]

Despite this, valproic acid seems to be an extremely rare cause of gingival enlargement. In fact, this drug has been proposed as an alternative medication in patients with phenytoin-induced gingival overgrowth.^[44]

3.1.4 Others

There are a few reports of enlargement induced by mephenytoin and primidone.^[28,29] These drugs are included in some texts as gingival-overgrowth inducers. The evidence, however, seems to be anecdotal.

Carbamazepine does not produce this adverse effect.^[45] For this reason, it may be a useful alternative medication for treating patients with generalised or partial epilepsy who have, or are at risk of, gingival enlargement.

3.2 Cyclosporin

Long term cyclosporin therapy may cause an increase in connective tissue, which may account for some adverse effects including fibrosis of the pulmonary, pericardial and renal tissues. A less se-

vere form of connective tissue accumulation is cyclosporin-induced gingival enlargement, which is clinically similar to phenytoin-induced gingival overgrowth.^[2,5,18,46-48] Cyclosporin has a direct effect on human gingival fibroblasts.^[2,49] This action causes an increase in the extracellular matrix, resulting in gingival overgrowth.

There are contradictory results about the possible relationship between cyclosporin doses or plasma concentrations and appearance or severity of gingival overgrowth. Some authors did not find any relationship,^[50-53] whereas others who found a clear relationship between the adverse effect and dose or blood concentrations of cyclosporin.^[54-56]

Although dental plaque is not a primary factor in the aetiology of cyclosporin-induced gingival enlargement,^[57] the gingival response to the drug is exaggerated in the presence of dental plaque. Thus, as mentioned in section 2, gingival inflammation has been considered a predisposing condition for the development of gingival overgrowth.^[58]

Cyclosporin-induced gingival overgrowth was assessed in 100 patients who were followed for 2.5 years, and almost 70% developed at least one tooth site of moderate overgrowth.^[51] The authors of this study concluded that:

- treatment with cyclosporin predisposes to the development gingival enlargement;
- this undesirable effect is observed only when a threshold blood concentration of the drug has been exceeded;
- the degree of gingival enlargement is not directly related to blood levels or oral dosage;
- cyclosporin-induced gingival overgrowth is usually progressive up to 12 months after starting treatment, then remains unchanged;
- cyclosporin-induced gingival enlargement is clinically reversible – after cessation or interruption of therapy, gingival enlargement may decrease or even disappear completely.

The study authors^[51] also reported that the presence of dental plaque is associated with cyclosporin-induced gingival enlargement, but the amount of dental plaque is only slightly related to the degree of enlargement – other factors favouring local

chronic irritation (e.g. orthodontic devices, tooth eruption, oral breathing) can promote cyclosporin-induced overgrowth (see section 2). In addition, patients < 20 years old treated with cyclosporin could always present at least 1 site of mild gingival overgrowth, the prevalence is much less frequent among cyclosporin recipients >40 years old. This effect may be caused by growth hormone, which alters fibroblast metabolism; the increased risk of gingival overgrowth in children and adolescents may be associated with their fibroblast secretory capacity.

In transplant patients treated with cyclosporin plus nifedipine, Slavin and Taylor^[59] observed that gingival enlargement was 6 times greater than in patients treated with cyclosporin alone. This interaction has been confirmed in other studies,^[60-62] although some authors have not observed this effect.^[63]

Overall, cyclosporin-induced gingival enlargement occurs in 30% of transplant patients,^[50] although great differences exist in the rates reported in the literature, ranging from 7% to 70%. In patients between 15 and 50 years of age, the incidence ranged from 25% to 81%.^[53,59,64] Recently, Allman and associates^[65] reported an incidence of gingival overgrowth of up to 84.6% among children who received transplants were treated with cyclosporin. The use of different oral formulations of cyclosporin (liquid mixture, soft capsules or new microemulsion capsules) does not seem to influence the incidence of gingival overgrowth.^[56,66] Gingival enlargement has also been observed when cyclosporin has been used for the treatment of other diseases (e.g. dermatological^[67] and neurological^[55] disorders).

Although Tyldesley and Rotter^[68] found an increased frequency of cyclosporin-induced gingival overgrowth according to gender (38% females vs 17% males), other authors found similar prevalence in both genders.^[54,59,69,70] It also varies according to the type of transplantation. Beveridge^[71] found a lower incidence of gingival overgrowth in bone marrow transplant patients as compared with those who received a kidney transplant. A case of

enlargement induced by cyclosporin has been reported in an edentulous patient, overgrowth appeared on the masticatory mucosa [72]

3.3 Calcium Antagonists

Some adverse effects of calcium antagonists are associated with the pharmacological properties of these agents [73-74]. Although the overall reported incidence of gingival enlargement attributed to treatment with calcium antagonists ranges from 0.5 to 3% [75-76], there is a great variation in the figures reported in individual studies.

3.3.1 Dihydropyridines

Nifedipine

It is well-known that nifedipine induces gingival enlargement [77]. Lederman et al. [78] in 1984, reported a patient with gingival enlargement, associated with the administration of nifedipine, that was clinically and histologically similar to the overgrowth observed in patients with phenytoin-induced gingival enlargement. It is believed to be the first reported case of nifedipine-induced gingival overgrowth. Ramon et al. [79] reported 5 cases of nifedipine-associated gingival growth which were clinically similar to phenytoin-induced overgrowth. Enlargement was reduced as a result of withdrawal of nifedipine treatment, although overgrowth recurred after drug rechallenge, which confirmed that gingival overgrowth was drug-induced.

In the study of Shahtic et al. [80] a group of patients receiving nifedipine were instructed in careful oral hygiene in order to reduce the possibility of developing gingival overgrowth. In those patients in whom overgrowth was observed after hygiene measures, the authors considered that it was drug-related.

Meirynska et al. [81] confirmed that, clinically and histologically, nifedipine-induced gingival enlargement is similar to phenytoin-induced gingival enlargement. Overgrowth occurred between 1 and 9 months after starting treatment, at dosages of 30 to 100 mg/day. Symptoms became more severe when treatment was continued, but disappeared and did not recur after discontinuation of drug therapy.

Gingival overgrowth has also been observed in patients treated with nifedipine at low dosages (30 mg/day), [53-80] although no relationship between the dosage of nifedipine and the severity of lesions was established. Bencini et al. [82] also reported no correlation between dosage and degree of gingival enlargement, while Barak et al. [83] found that enlargement was proportional to dosage.

Dona et al. [84] reported 3 patients with nifedipine-induced gingival enlargement, and suggested that it could be produced by interference with calcium ion influx into fibroblasts as well as by the influence of certain local factors. Gonzalez-Jaranay and Mesa [85] studied another 4 such patients, and observed symptom regression as a result of discontinuation of treatment and instructing patients in oral hygiene techniques. García Bernal et al. [86] observed that in 1 case of gingival enlargement related to nifedipine use, complete remission of symptoms occurred 4 months after treatment was interrupted.

Although several factors have been associated with the onset of nifedipine-induced gingival enlargement, such as age, dosage, duration of treatment, presence of dental plaque, gingival inflammation and loss of periodontal support, a statistically significant correlation has only been demonstrated between the degree of enlargement and either inflammation or plaque index, but not between dosages or duration of treatment [87-89].

Different studies have produced differing incidence rates for nifedipine-induced gingival enlargement, with results ranging from 0.5 to 83% [9-50, 83, 90-93]. Bencini et al. [82] in a study that included 50 patients attending a dermatology clinic, reported a prevalence of nifedipine-induced gingival enlargement of about 25%. However, Steele et al. [94] recently reported a prevalence of 38% in patients treated for least 3 months with nifedipine.

Other Dihydropyridines

Single case-reports of gingival overgrowth have been described in relation to nitrendipine, [95] nicardipine [96] and felodipine [97] therapy.

Seymour et al^[98] described 3 patients with gingival enlargement during treatment with amlodipine. High concentrations of the drug were found in the gingival crevicular fluid (serum transudate localised in the gingival sulcus). There is another description of amlodipine-induced gingival enlargement in a woman treated with amlodipine for 11 months. When therapy was withdrawn, the lesions reverted after some weeks^[99].

In dogs, long-term treatment with high doses of any calcium antagonist could induce gingival overgrowth^[100]. Although there are not published cases of human gingival overgrowth induced by lacidipine^[101] or oxodipine^[102], this effect has been described in beagle dogs.

3.3.2 Verapamil

The first report of verapamil-induced gingival enlargement was published by Cucchi et al^[103] in 1985. Smith and Glenert^[104] found a clear association between verapamil and gingival enlargement, and described histological and biochemical characteristics of tissue changes that were similar to those induced by phenytoin. Pernu et al^[105] presented a single case of gingival enlargement induced by long-term treatment with verapamil. The overgrowth resolved when drug administration was stopped and clinical symptoms did not recur.

Miller and Damm^[9] have suggested that verapamil is a less potent inducer of gingival enlargement than nifedipine, with an estimated incidence rate of 4.1% whereas Steele et al^[94] more recently reported a prevalence of around 19%.

3.3.3 Diltiazem

In 1986, Colvard et al^[106] described the first 2 cases of diltiazem-induced gingival enlargement, while in the following year, Giustiniani et al^[107] reported a patient with hyperplastic gingivitis during treatment with diltiazem. Bowman et al^[108] confirmed this possible adverse effect. All authors found that the histological characteristics of gingival tissue were similar to those observed in patients with dihydropyridine-induced gingival enlargement.

According to Fattore et al^[90] the prevalence of diltiazem-induced gingival enlargement was 74%.

In a more recent report, Steele et al^[94] reported a prevalence of 21% of gingival overgrowth in patients treated with diltiazem over a minimum period of 3 months, whereas in a control group, a prevalence of 4% was found.

3.4 Oral Contraceptives

Although some case reports have been published in which gingival enlargement has been observed in patients taking oral contraceptives, these compounds are not recognised as significant inducers of gingival enlargement.

In 1967, Lynn^[109] reported a patient with hyperplastic gingivitis associated with the use of oral contraceptives. Over a period of a few months, the patient had received a cumulative dose 6 to 15 times greater than that recommended. Other authors have reported hyperplastic and oedematous gingivitis in women taking oral contraceptives, although the effects disappeared when administration of contraceptives was stopped^[110, 112].

The presence of local irritating factors, in particular dental plaque, could explain some of these findings. The fact that treatment with oral contraceptives is associated with an increase in gingival inflammation has been confirmed by different authors in different studies^[113, 114].

4. Management

Gingival enlargement should be treated in the presence of gingival inflammation or caries and when gingival overgrowth affects speech, function, comfort and/or aesthetics. Treatment varies according to the degree of enlargement in each particular patient and should be individualised on the basis of aetiology and predisposing factors. Surgery often remains the only treatment of choice.

It has been shown that gingival enlargement may be reduced or even prevented by improved oral hygiene, periodontal prophylaxis and careful control of dental plaque^[115, 119]. Prophylaxis includes oral hygiene instructions with frequent and correct brushing of teeth, and use of floss and rinses (e.g. chlorhexidine) in order to reduce gingival inflammation^[120, 121]. The administration of folic acid

could ameliorate gingival overgrowth in some cases, but its specific role has not clearly been established.^[122-129]

It seems that topical application of folates (as oral rinses) is more effective than oral administration of these agents. A possible explanation of this fact could be that higher concentrations of folates in gingival fibroblasts are reached after topical use than after systemic administration.^[128,129] In a series of 4 renal transplant patients who developed overgrowth related to cyclosporin treatment, the administration of metronidazole for 7 days decreased the gingival enlargement.^[130] In another series including 2 renal transplant patients treated with cyclosporin, the gingival enlargement improved after the administration of a 5-day course of azithromycin.^[131] The exact mechanism involved in the amelioration of gingival overgrowth by antibacterial treatment (metronidazole and azithromycin) seen in the above-mentioned series is not clearly understood.

Surprisingly, given the possible role of antibacterials in gingival overgrowth treatment, there has been a single case report of possible erythromycin-induced gingival overgrowth.^[132] However, erythromycin is a very widely used agent, and therefore cannot be considered a significant inducer of gingival enlargement.

Another possibility is to reduce, interrupt or change the drug therapy.^[138,78,133-139] In bone marrow transplant recipients, Piattelli et al.^[140] achieved a substantial reduction in gingival enlargement by reducing the dosage of cyclosporin. Withdrawal of the drug is only possible after a careful evaluation of the clinical situation of the patient. A change to another agent with similar pharmacological actions is possible when there is an alternative agent to treat the underlying condition.^[13,119] In patients with epilepsy, for example, phenytoin could be replaced by carbamazepine^[45] or valproic acid.^[44]

For most patients in whom reduction, discontinuation or changing the drug is not possible and prophylactic measures have failed, surgical excision of gingival tissue is the recommended treatment.^[141] This includes gingivectomy by conven-

tional periodontal surgery (the most frequent procedure),^[142,143] by means of chemosurgical techniques^[144] using paraformaldehyde 5% or potassium hydroxide (those methods has fallen into disuse), by means of electrosurgery,^[135] or use of a carbon dioxide (CO₂) laser. Gingivectomy using electrosurgery is particularly useful for mentally handicapped patients, since it produces minimal pain and postoperative discomfort in comparison with conventional surgery.^[135] Gingivectomy using CO₂ laser, a technique introduced into dental practice in the past decade^[145-148] is especially useful in patients with heart disease who are receiving anticoagulants^[145,149,150] and in patients with psychomotor retardation.^[151] It is an atraumatic procedure that avoids bleeding and facilitates a comfortable and relatively pain-free postoperative recovery.^[152]

5. Conclusion

Phenytoin has traditionally been associated with gingival enlargement. More recently, other drugs such as cyclosporin and calcium antagonists (verapamil and diltiazem) have also been associated with this adverse effect. At present, immunosuppressants and calcium antagonists are widely used in transplant recipients and, in the latter case, patients with cardiovascular diseases, and their use may be expected to further increase in the near future. It is, therefore, necessary to be aware that the prolonged use of these medications could increase the appearance of adverse effects such as gingival enlargement.

Gingival enlargement may give rise to considerable physical discomfort, particularly with regard to speech, and aesthetic problems. Thus, physicians should be aware of the possible consequences when certain types of drugs are prescribed.

The therapeutic strategy should be oriented to preservation of the integrity of the periodontium, dosage reduction or change of drug therapy, administration of folic acid and, finally, surgical treatment when required. However, oral hygiene, periodontal prophylaxis and careful control of dental plaque could reduce the incidence of drug-induced

gingival enlargement, especially when instituted at or near the beginning of drug treatment. In our opinion, prophylactic measures are mandatory when suspected drugs are prescribed to patients.

Acknowledgements

The authors thank Marta Pulido, M.D., for editing the manuscript and editorial assistance

References

- Carranza FA. Agrandamiento gingival. In Carranza FA editor. *Periodontologia clinica de Glickman*. Mexico: Interamericana McGraw Hill; 1993. 135-59.
- Hassell TM, Heftia AF. Drug induced gingival overgrowth: old problem, new problem. *Crit Rev Oral Bio Med* 1991; 2: 103-37.
- Hirschfeld I. Hypertrophic gingivitis: its clinical aspects. *J Am Dent Assoc* 1932; 19: 799-801.
- Kimball OP. The treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoinate. *JAMA* 1939; 112: 1244-5.
- Ratetschak Pluss E, Heftia A, Lotcher R, et al. Initial observation that cyclosporin A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 237-46.
- Thomason JM, Seymour RA, Soames JV. Severe mucosal hyperplasia of the edentulous maxilla associated with immunosuppressant therapy: a clinical report. *J Prosthet Dent* 1994; 72: 1-3.
- Ramon Y, Behar S, Kishon Y, et al. Gingival hyperplasia caused by nifedipine: a preliminary report. *Int J Cardiol* 1984; 5: 195-204.
- Mathis DE, Scheetz AP. Calcium channel antagonists and gingival hyperplasia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 624-5.
- Miller CS, Damm DD. Incidence of verapamil induced gingival hyperplasia in a dental population. *J Periodontol* 1992; 63: 453-6.
- Bowman JM, Levy BA, Grubb RV. Gingival overgrowth induced by diltiazem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 183-5.
- Brown RS, Beaver WT, Bottomley WK. On the mechanism of drug induced gingival hyperplasia. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 201-9.
- Fujii A, Matsumoto H, Nakao S, et al. Effect of calcium channel blockers on cell proliferation, DNA synthesis and collagen synthesis of cultured gingival fibroblasts derived from human nifedipine responders and non-responders. *Arch Oral Biol* 1994; 39: 99-104.
- Angelopoulos AP. A clinicopathological review: diphenylhydantoin gingival hyperplasia: Incidence, clinical features and histopathology. *J Can Dent Assoc* 1975; 41: 103-6.
- Angelopoulos AP. A clinicopathological review: diphenylhydantoin gingival hyperplasia: Aetiology, pathogenesis, differential diagnosis and treatment. *J Can Dent Assoc* 1975; 41: 275-83.
- Hassell TM, White GG, Jewson LG, et al. Valproic acid: a new antiepileptic drug with potential side effects of dental concern. *J Am Dent Assoc* 1979; 99: 983-7.
- Wysocki GP, Gretzinger HA, Laupacis A, et al. Fibrous hyperplasia of the gingiva: a side effect of cyclosporin A therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55: 274-8.
- Delliliers GL, Santoro F, Polli N, et al. Light and electron microscopic study of cyclosporin A induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1986; 57: 771-5.
- Rostock MH, Fry HR, Turner JE. Severe gingival overgrowth associated with cyclosporin therapy. *J Periodontol* 1986; 57: 294-9.
- Hassell T. Evidence that cyclosporin, phenytoin and dihydropyridines elicit overgrowth by different mechanisms [abstract 447]. *J Dent Res* 1990; 69: 164.
- Peñarrocha-Diago M, Bagan-Sebastian JV, Vera Sempere F. Diphenylhydantoin-induced gingival overgrowth in man: a clinicopathological study. *J Periodontol* 1990; 61: 571-4.
- Mariani G, Calastrini C, Carinci F, et al. Ultrastructural features of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1993; 64: 1092-7.
- Zebrowski EJ, Pyllypas SP, Odium O, et al. Comparative metabolism of 3H-glucosamine by fibroblast populations exposed to cyclosporin. *J Periodontol* 1994; 65: 565-7.
- Tyldesley WR, Rotter E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. *Br Dent J* 1984; 157: 305-9.
- Zebrowski E, Singer D, Brunka J. Cyclosporine-A, nifedipine and phenytoin: comparative effects on gingival fibroblast metabolism. *J Dent Res* 1986; 65: 331-5.
- Van der Wall E, Tuinzing D, Hiss J. Gingival hyperplasia: a possible side effect of nifedipine. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 1954-5.
- Panuska HJ, Gorlin RJ, Bearman JE, et al. The effect of anti-convulsant drugs upon the gingiva: a series of analyses of 1048 patients. *J Periodontol* 1960; 31: 376-44.
- Syrjanen S, Syrjanen K. Hyperplastic gingivitis in a child receiving sodium valproate treatment. *Proc Finn Dent Soc* 1979; 75: 95-8.
- Ciancio SG. Anticonvulsants. In Holmrovd SV editor. *Clinical pharmacology in dental practice*. St Louis: Mosby; 1978; 116-20.
- Greenberg MS. Neuromuscular diseases. In Lynch MA, editor. *Burket's oral medicine*. Philadelphia: JB Lippincott Co.; 1977; 500-1.
- Hassell TM. Epilepsy and the oral manifestations of phenytoin therapy. New York: Karger; 1981.
- Leppik IE. Antiepileptic medications. *Comp Cont Ed Dent* 1990; 14: 490-6.
- Kapur RN, Gurgis S, Little TM, et al. Diphenylhydantoin induced gingival hypertrophy: its relationship to dose and serum level. *Dev Med Child Neurol* 1973; 15: 483-7.
- Addy V, McFinay JC, Evre DG, et al. Risk factors in phenytoin-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1983; 54: 373-7.
- Perlik F, Kolimova M, Zvarova J, et al. Phenytoin as a risk factor in gingival hyperplasia. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 445-8.
- Hassell TM, O'Donnell J, Pearlman J, et al. Phenytoin-induced gingival overgrowth in institutionalized epileptics. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 242-53.
- Dahllof G, Modeer T, Reinhold FP, et al. Proteoglycans and glycosaminoglycans in phenytoin-induced gingival overgrowth. *J Periodont Res* 1986; 21: 13-21.
- Chee WW, Jansen CE. Phenytoin hyperplasia occurring in relation to titanium implants: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994; 9: 107-9.
- Harris TH, Ewalt JR. Complications following the use of sodium diphenylhydantoinate (Dilantin) therapy. *J Oklahoma State Med Assoc* 1942; 35: 365-70.
- Livingston S, Livingston H. Diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Am J Dis Child* 1969; 117: 265-70.
- Lennox WG. The drug therapy of epilepsy. *JAMA* 1940; 114: 1347-54.
- Angelopoulos AP, Goaz PW. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 34: 898-906.

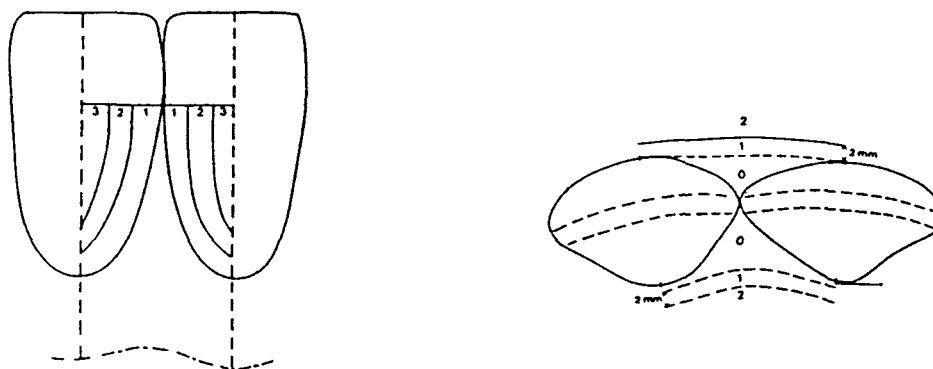
- 42 Delasnerie Lauprêtre N, Turpin JC. Evaluation of the prevalence of side effects of phenobarbital in the Champagne-Ardenne region (France). *Pathol Biol* 1991; 39: 780-4.
- 43 Russo L. Valproate induced stomatitis. *Neurology* 1981; 31: 329-31.
- 44 Seymour RA, Smith DG, Turnbull DN. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 413-9.
- 45 Lundstrom A, Eeg Olofsson O, Hamp SE. Effects of anti-epileptic drug treatment with carbamazepine or phenytoin on the oral state of children and adolescents. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 482-8.
- 46 Britton S, Palacios R. Cyclosporin A: usefulness, risks and mechanism of action. *Immunologic Rev* 1982; 65: 5-21.
- 47 Adams D, Davies G. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin A. *Br Dent J* 1984; 157: 89-90.
- 48 Bennett J, Christian J. Cyclosporin induced gingival hyperplasia: case report and literature review. *J Am Dent Assoc* 1985; 111: 272-3.
- 49 Coley C, Jarvis K, Hassell T. Effect of cyclosporin-A on human gingival fibroblasts *in vitro* [abstract 1658]. *J Dent Res* 1986; 65: 353.
- 50 Seymour RA, Heasman PA. Adverse drug reactions and the periodontal tissues. In: Seymour RA, Heasman PA, Macgregor JDM, editors. *Drugs, diseases and the periodontium*. London: Oxford University Press; 1992: 77-91.
- 51 Daley TD, Wysocki GP, May C. Clinical and pharmacological correlations in cyclosporin induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 417-21.
- 52 McGaw T, Lam S, Coates J. Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 293-7.
- 53 Camargo PMD. Cyclosporin and nifedipine induced gingival enlargement: an overview. *J West Soc Periodontol* 1989; 37: 57-64.
- 54 Somacarrera ML, Hernandez G, Acero J, et al. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin induced gingival overgrowth in transplant patients: A longitudinal study. *J Periodontol* 1994; 65: 671-5.
- 55 Hefti AF, Eshenaur AE, Hassell TM, et al. Gingival overgrowth in cyclosporin A treated multiple sclerosis patients. *J Periodontol* 1994; 65: 744-9.
- 56 Wondimu B, Sandberg J, Modeer T. Gingival overgrowth in renal transplant patients administered cyclosporin A in mixture or in capsule form: A longitudinal study. *Clin Transplantation* 1996; 10: 71-6.
- 57 Friskopp J, Klintmalm G. Gingival enlargement: a comparison between cyclosporin and azathioprine treated renal allograft recipients. *Swed Dent J* 1986; 10: 85-92.
- 58 Friskopp J, Engstrom P, Sundqvist K. Characterisation of mononuclear cells in cyclosporin A induced gingival enlargement. *Scand J Dent Res* 1986; 94: 443-7.
- 59 Slavin J, Taylor J. Cyclosporin, nifedipine and gingival hyperplasia [letter]. *Lancet* 1987; II: 739.
- 60 Pernu HE, Pernu LM, Knuutila ML. Effect of periodontal treatment on gingival overgrowth among cyclosporin A treated renal transplant recipients. *J Periodontol* 1993; 64: 1098-100.
- 61 Bokenkamp A, Bohnhorst B, Beier C, et al. Nifedipine aggravates cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 181-5.
- 62 Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 37-40.
- 63 King GN, Fullinwar R, Higgins TJ, et al. Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin-A and calcium antagonists. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 286-93.
- 64 Laupacis A. Canadian Transplant Study Group. Complications of Cy-A therapy compared to azathioprine. *Transplant Proc* 1983; 15: 2748-53.
- 65 Allman SD, McWhorter AG, Seale NS. Evaluation of cyclosporin-induced gingival overgrowth in the pediatric transplant patient. *Pediatr Dent* 1994; 16: 36-40.
- 66 Neumayer HH, Budde K, Farber L, et al. Conversion to microemulsion cyclosporin in stable renal transplant patients: results after one year. *Clin Nephrol* 1996; 45: 326-31.
- 67 Grossman RM, Chevret S, Abi Rached J, et al. Long term safety of cyclosporin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 623-9.
- 68 Tyldesley WR, Rotter E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin A. *Br Dent J* 1984; 157: 305-9.
- 69 Seymour RA, Heasman PA. Drugs and periodontium. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 1-16.
- 70 O'Valle F, Mesa F, Aneiros J, et al. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporin A: Clinical and morphometric study with image analysis. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 591-7.
- 71 Beveridge T. Cyclosporin A: clinical results. *Transplant Proc* 1983; 15: 433-7.
- 72 Thomason JM, Seymour RA, Soames JV. Severe mucosal hyperplasia of the edentulous maxilla associated with immunosuppressant therapy: a clinical report. *J Prosthet Dent* 1994; 72: 1-3.
- 73 Lavarenne J. Side effects of calcium inhibitors. *Therapie* 1989; 44: 197-200.
- 74 Steele RM, Schuna AA, Schreiber RT. Calcium antagonist-induced gingival hyperplasia. *Ann Intern Med* 1994; 120: 663-4.
- 75 Physician's Desk Reference. 45th ed. Oradell (NJ): Medical Economics Co Inc; 1991: 2055-8.
- 76 Facts and Comparisons. St Louis: Facts and Comparisons Inc.; 1991: 149b-50b.
- 77 Lucas RM, Howell LP, Wall BA. Nifedipine induced gingival hyperplasia: a histochemical and ultrastructural study. *J Periodontol* 1985; 56: 211-5.
- 78 Lederman D, Lumerman H, Reuben S, et al. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57: 620-2.
- 79 Ramon Y, Behar S, Kishon Y, et al. Gingival hyperplasia caused by nifedipine: a preliminary report. *Int J Cardiol* 1984; 5: 195-204.
- 80 Shaltic AA, Widdup LL, Abate MA, et al. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 602-13.
- 81 Meirymyska A, Abrahamyska M, Gotsman M. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: case reports and literature review. *Isr J Med Sci* 1989; 25: 453-5.
- 82 Bencini PL, Crosti C, Sala F, et al. Iperplasia gengivale da nifedipina. *Giorn It Derm Vener* 1986; 121: 29-31.
- 83 Barak S, Engelberg IS, Hiss J. Gingival hyperplasia caused by nifedipine: histopathologic findings. *J Periodontol* 1987; 58: 639-42.
- 84 Doria G, Cangemi F, Gulizia M, et al. Su tre casi di iperplasia gengivale in corso di terapia con nifedipina. *Minerva Cardioangiol* 1990; 38: 97-100.
- 85 Gonzalez-Jaranay M, Mesa F. Nifedipine induced gingival hyperplasia. *Rev Eur Odontostomatol* 1991; 3: 127-30.

- 86 Garcia Bernal G, Collado A, Ceron A. Hiperplasia gingival como reaccion adversa a nifedipina [letter]. *Atencion Primaria* 1991; 8: 265
- 87 Seymour RA. Calcium channel blockers and gingival overgrowth. *Br Dent J* 1991; 170: 376-9
- 88 Bullon P, Machuca P, Martinez Sahuquillo A, et al. Clinical assessment of gingival hyperplasia in patients treated with nifedipine. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 256-9
- 89 Nery EB, Edson RG, Lee KK, et al. Prevalence of nifedipine induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1995; 66: 572-8
- 90 Fattore L, Stablein M, Bredfeldt G, et al. Gingival hyperplasia: a side effect of nifedipine and diltiazem. *Spec Care Dentist* 1991; 11: 107-9
- 91 Iwakura M, Shibuya Y, Obara Y, et al. Prevalence of gingival hyperplasia in the patients associated with nifedipine (anti-hypertensive drug) therapy. *J Dent Health* 1987; 37: 574-5
- 92 Katsumi Y, Takahara M, Watanabe Y, et al. Statistical study of incidence of gingival hyperplasia induced by hypotensive drugs (Ca channel blockers). *J Jpn Stomatol Soc* 1991; 40: 169-78
- 93 Barclay S, Thomason JM, Idle JR, et al. The incidence and severity of nifedipine induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 311-4
- 94 Steele R, Schuna A, Schreiber R. Calcium antagonist induced gingival hyperplasia. *Ann Intern Med* 1994; 120: 663-4
- 95 Brown RS, Seim P, Conio R, et al. Nitrendipine induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 593-6
- 96 Nagano S, Ogawa T, Fukuyama S, et al. Influence of nicardipine hydrochloride on hypotensive effect and insulin secretion in a patient of hypertensive diabetic mellitus. *Jpn Pharmacol Ther* 1985; 19: 5309-13
- 97 Lombardi T, Fiore Donno, Belser U, et al. Felodipine induced gingival hyperplasia: a clinical and histologic study. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 89-92
- 98 Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM, et al. Amlodipine induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 281-3
- 99 Juncadella E, Fandos JM, Alba J, et al. Hiperplasia gingival inducida por amlodipino. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 358-359
- 100 Heijl L, Sundin Y. Nitrendipine induced gingival overgrowth in dogs. *J Periodontol* 1988; 60: 104-12
- 101 Hashiguchi J, Hisatomi M, Watanari N, et al. Single and repeated dose toxicity studies on lacidipine in beagle dogs. *Jpn Pharmacol Ther* 1994; 22: 343-75
- 102 Wanner T, Nyska A, Nyska M, et al. Gingival hyperplasia in dogs induced by oxodipine: a calcium channel blocking agent. *Toxicol Pathol* 1988; 16: 327-32
- 103 Cucchi G, Giustanini S, Robustelli F. Gingival hyperplasia caused by verapamil. *Ital J Cardiol* 1985; 15: 556-7
- 104 Smith M, Glenert U. Gingivhyperplasi forarsaget af behandlingen med verapamil. *Tandlaegebladet* 1987; 91: 849-50
- 105 Pernu HE, Oikannen K, Hietanen J, et al. Verapamil-induced gingival overgrowth: a clinical, histologic, and biochemical approach. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 422-5
- 106 Colvard MD, Bishop J, Weissman D, et al. Cardizem-induced gingival hyperplasia. *Periodontol Case Rep* 1986; 8: 67-8
- 107 Gustiniani S, Della Cuna FR, Marien M. Hyperplastic gingivitis during diltiazem therapy. *Int J Cardiol* 1987; 15: 247-9
- 108 Bowman J, Levy B, Grubb R. Gingival overgrowth induced by diltiazem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 183-5
- 109 Lynn BD. 'The pill' as an etiologic agent in hypertrophic gingivitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1967; 24: 333-4
- 110 Kaufman AY. An oral contraceptive as an aetiological factor in producing hyperplastic gingivitis and a neoplasm of the pregnancy tumour type. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969; 28: 666-70
- 111 Sperber GH. Oral contraceptive hypertrophic gingivitis. *J Dent Assoc S Afr* 1969; 24: 37-40
- 112 Chevallier ME. Mouth manifestations and oral contraceptives. *Rev Odontostomatol Midi Fr* 1970; 28: 96-103
- 113 El-Ashry GM, El-Kafrawy AH, Nasr MF, et al. Comparative study of the influence of pregnancy and oral contraceptives on the gingivae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 30: 472-5
- 114 Das AK, Bhomick S, Dutta A. Oral contraceptives and periodontal disease. *J Indian Dent Assoc* 1971; 43: 155-8
- 115 Hall WB. Dilantin hyperplasia. *J Periodontal Res* 1965; 4: 36-7
- 116 Ciancio SD. Gingival hyperplasia and diphenylhydantoin: a longitudinal study [abstract 65]. *J Dent Res* 1970; 49
- 117 Lopez A, Hernandez G, Gold S. Control of gingival enlargement induced by nifedipine [abstract 2037]. *J Dent Res* 1994; 73: 356
- 118 Modeer T, Dahllof G. Development of phenytoin-induced gingival overgrowth in non institutionalized epileptic children subjected to different plaque control programs. *Acta Odontol Scand* 1987; 45: 81-5
- 119 Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Drug-induced gingival overgrowth and its management. *J R Coll Surg Edinb* 1993; 38: 328-32
- 120 O'Neil TCA, Figures KH. The effects of chlorhexidine and mechanical methods of plaque control on the recurrence of gingival hyperplasia in young patients taking phenytoin. *Br Dent J* 1982; 16: 130-3
- 121 Shibly O, Ciancio S, Anderson T, et al. The role of 0.12% clohexidine gluconate in drug-induced hyperplasia [abstract 2034]. *J Dent Res* 1994; 73: 356
- 122 George R, Pack ARC. Inhibition of mitogen-induced lymphoblastic transformation by folate [abstract 40]. *J Dent Res* 1993; 62: 404
- 123 Hermos JA, Adams WH, Liu YK. Mucosa of the small intestine in folate deficient alcoholics. *Ann Intern Med* 1972; 76: 957-65
- 124 Whitehead N, Reyner F, Lindenbaum J. Megaloblastic changes in the cervical epithelium: association with oral contraceptive therapy and reversal with folic acid. *JAMA* 1973; 226: 1421-4
- 125 Olesen OV, Jensen ON. The influence of folic acid on phenytoin DPH (metabolism and the 24 hour fluctuation in urinary output of 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (HPPH)). *Acta Pharmacol Toxicol* 1980; 7: 402-13
- 126 Girwood RH. Folic acid, its analogues and antagonists. In: Sobotka H, Steward CP, editors. *Advances in clinical chemistry*. New York: Academic Press, 1960: 235-53
- 127 Klipstein FA. Subnormal serum folate and a macrocytosis associated with anticonvulsant drug therapy. *Blood* 1964; 23: 68-84
- 128 Brown RS, Si Stanislao PT, Beaver WT, et al. The administration of folic acid to institutionalized epileptic adults with phenytoin-induced gingival hyperplasia: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 655-68
- 129 Drew HJ, Vogel RY, Molofsky W, et al. Effect of folate on phenytoin hyperplasia. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 350-6
- 130 Wong W, Hodge MG, Lewis A, et al. Resolution of cyclosporin-induced gingival hypertrophy with metronidazole [letter]. *Lancet* 1994; 343: 986
- 131 Wahlstrom E, Zamora JU, Teichman S. Improvement in cyclosporin-associated gingival hyperplasia with azithromycin therapy. *New Eng J Med* 1995; 332: 753-4
- 132 Valsecchi R, Cinelli T. Gingival hyperplasia induced by erythromycin [letter]. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 157

- 133 Staple PH Some tissue reactions associated with 5,5-diphenylhydantoin (dilantin) sodium therapy [letter] *Br Dent J* 1953 95 289
- 134 Van der Kwast W Speculations regarding the nature of gingival hyperplasia due to diphenylhydantoin sodium *Acta Med Scand* 1956 153 399-405
- 135 Walker CR Tomich CE Hutton CE Treatment of phenytoin-induced gingival hyperplasia by electrosurgery *J Oral Surg* 1980 38 306-11
- 136 Dalev TD Wyszocki GP Cyclosporin therapy: Its significance to the periodontist *J Periodontol* 1984 55 708-12
- 137 Pernu HE Oikarinen K Hietanen J, et al Verapamil-induced gingival overgrowth: a clinical, histologic and biochemical approach *J Oral Pathol Med* 1989, 18 422-5
- 138 Nishikawa S Tada H Hamasaki A, et al Nifedipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and *in vitro* study *J Periodontol* 1991 62 30-5
- 139 Dahllof G Axio E Modeer T Regression of phenytoin-induced gingival overgrowth after withdrawal of medication *Swed Dent J* 1991 15 139-43
- 140 Piattelli A Petrelli I Fanci P Regression following reduction of daily drug dosage in cyclosporin A-induced gingival overgrowth in bone marrow transplant recipients *Acta Stomatol Belg* 1993 90 171-6
- 141 Livingston S Livingston HL Diphenylhydantoin gingival hyperplasia *Am J Dis Child* 1969 117 265-70
- 142 Cohen ES Gingivectomy and gingivoplasty. In Cohen ES editor *Atlas of periodontal surgery*. Philadelphia: Lea & Febiger 1988 29-40
- 143 Genco J Henry M Walter D Cirugia periodontal. In Genco J Henry M Walter D editors *Periodoncia Mexico Interamericana* McGraw Hill 1993 597-601
- 144 Loe H Chemical gingivectomy: effect of potassium hydroxide on periodontal tissues *Acta Odontol Scand* 1961, 19 517-37
- 145 Pick RM Pecaro BC, Silberman CJ The laser gingivectomy: the use of the CO₂ laser for the removal of phenytoin hyperplasia *J Periodontol* 1985, 56 492-6
- 146 Barak S, Kaplan I The CO₂ laser in the excision of gingival hyperplasia caused by nifedipine *J Clin Periodontol* 1988 15 633-5
- 147 Hylton RP Use of CO₂ laser for gingivectomy in a patient with Sturge-Weber disease complicated by dilantin hyperplasia *J Oral Maxillofac Surg* 1986 44 646-8
- 148 Abt E, Wigdor H, Lobraico R, et al Removal of benign intraoral masses using the CO₂ laser *J Am Dent Assoc* 1987, 115 729-31
- 149 Kaplan I, Raif J The Sharplan carbon dioxide laser in clinical surgery: 7 years experience. In Kaplan I, Raif J editors *The biomedical laser*. New York: Springer-Verlag, 1981 90-102
- 150 Kaplan I, Giller S *CO₂ laser surgery*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag, 1984 13-203
- 151 Roed-Petersen B The potential use of CO₂-laser gingivectomy for phenytoin-induced gingival hyperplasia in mentally retarded patients *J Clin Periodontol* 1993 20 729-31
- 152 Carruth JAS Resection of the tongue with the carbon dioxide laser *J Laryngol Otol* 1982 96 529-43

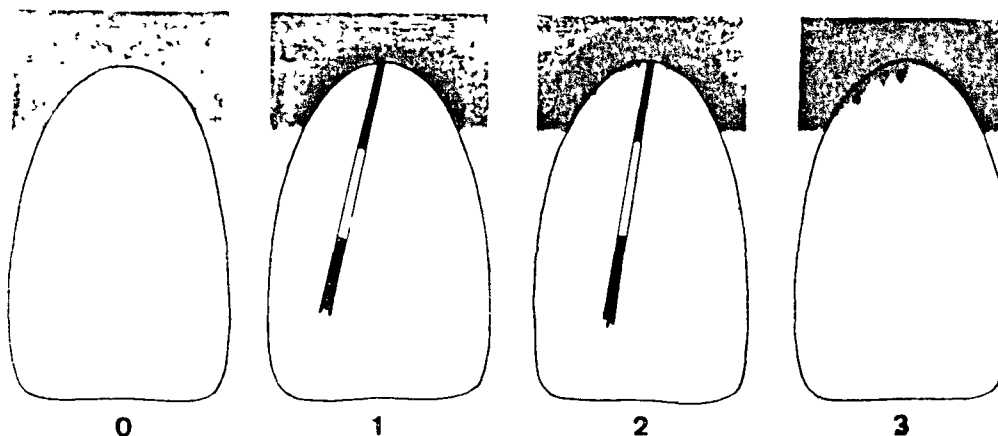
Correspondence and reprints: Dr Magi Farre, Department of Pharmacology, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Doctor Aiguader 80, E-08003 Barcelona, Spain
E-mail: mfarre@gti.imim.es

ANNEX II



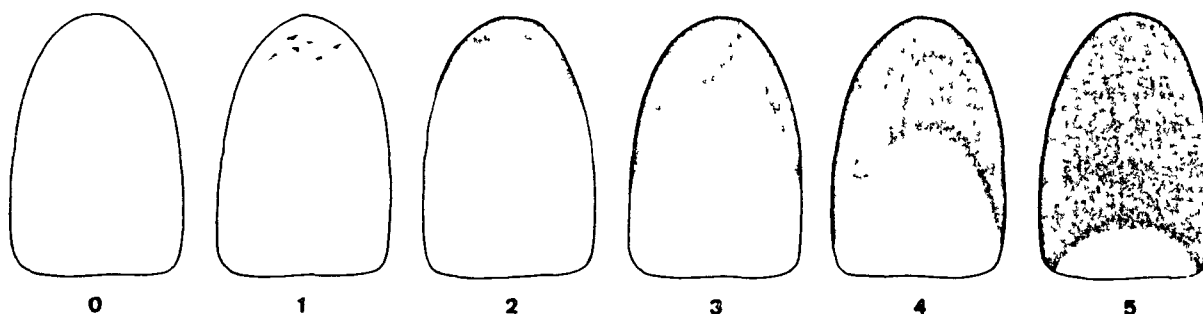
Annex IIa

Índex d'engrandiment gingival -GO- d'Angelopoulos i Goaz; -MB- nòdul-papil·lar.



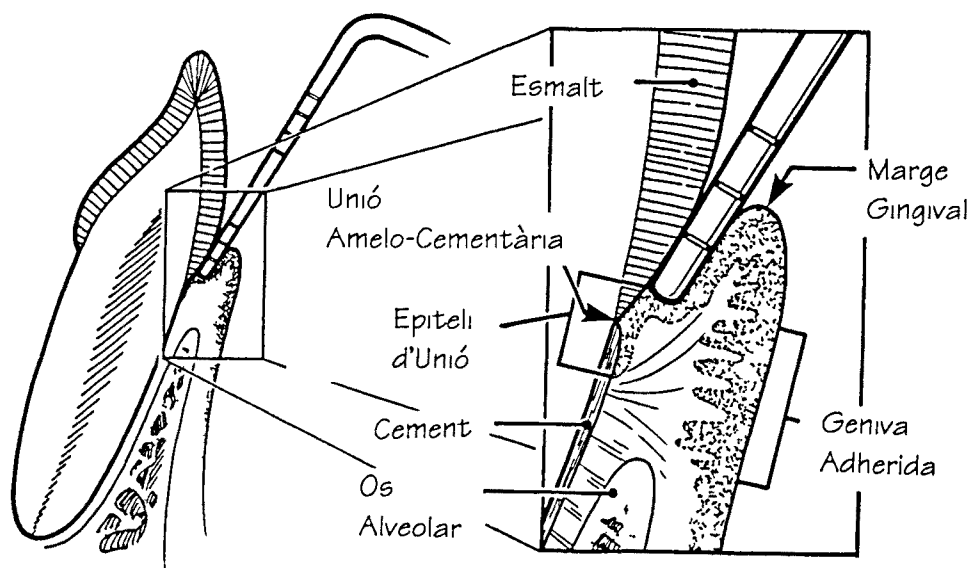
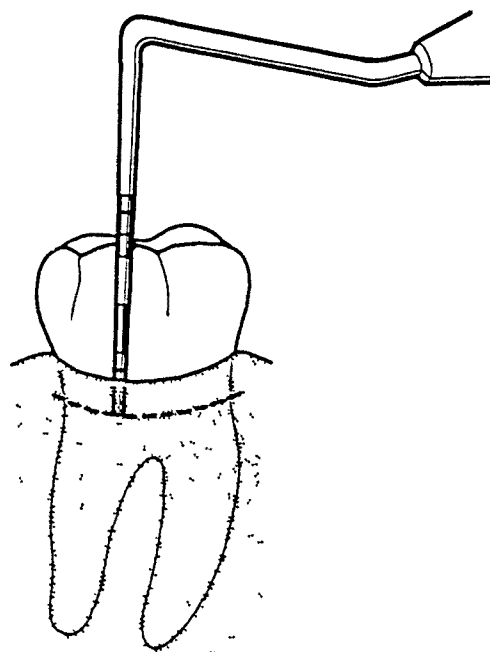
Annex IIb

Índex de salut gingival de Loe i Silness.



Annex IIc

Índex de placa bacteriana de Quigley-Hein.



Annex IId
Índex de profunditat de sondatge.

ANNEX III

HISTÒRIA CLÍNICA

BLOC I

CA			
----	--	--	--

1 - Dades Personals:

- Cognoms: _____ Nom: _____
 - Adreça: _____ Telèfon: _____
 - Profesió: _____ Edat: _____
 - N^o. S.S.: _____ H^a. Clínica N^o.: _____

Sexe: Masculí
 Femení

2 - Procedència:

Dr/a: _____
 Cardiologia.
 Altres: Med. Gral.
 Odontologia

3 - Diagnòstic:

Pat. Càrdio - Vascular. 3.1 - Hipertensió Arterial Essencial.
 3.2 - Angina.
 3.3 - Infart.
 3.4 - Aritmia.
 3.5 - Altres:

4 - Tractament Farmacològic:

Calciantagonistes. _____ mg./dia
 Nifedipina
 Verapamil
 Diltiazem
 Derivats de les dihidropiridines:

Temps de Tractament:

6 mesos 6 - 9 mesos 9 - 12 mesos
 12 - 18 mesos 18 - 24 mesos 24 - 36 mesos
 >36 mesos

HISTÒRIA CLÍNICA

BLOC I

K	O			
---	---	--	--	--

1 - Dades Personals:

- Cognoms:
- Adreça:
- Professió:
- N^o. S.S.:

Nom:
Telèfon:
Edat:
H^a. Clínica N^o.:

Sexe: Masculí
 Femení

2 - Procedència:

Dr/a:

- Neuro-psiquiatria.
- Cardiologia.
- Med. Gral.
- Odontologia.
- Altres:

3/4 - Observacions:

HISTÒRIA CLÍNICA

BLOC II

5 - Antecedents Patològics:

Mèdics:

-
-
-

Quirúrgics

-
-
-

Obstètrics

Anteriors embarassos NO SI

Gingivitis
 Periodontitis
 Altres:

Anticonceptius orals NO SI

Al·lèrgics

No coneguts
 Betalactàmics
 Altres:

Toxics.

Tabac Fumador No Fumador Ex-Fumador
Alcohol NO SI
Altres. - -

6 - Altres Tractaments:

fàrmac	dosi	durada
- -	-	- - -
-	-	-
-	-	-

HISTÒRIA CLÍNICA

BLOC III

7 - Aparell Estòmato-gnàtic.

7.1 / Antecedents mèdics:

- Mucoses: NORMAL PATOLOGIA
○ - leucoplàsia
○ - líquen pla
○ - altres: - - - - -
- Periodontals: NO SI
○ - gingivitis
○ - periodontitis
- Altres:

7.2 / Antecedents Quirúrgics:

- Exodòncia: NO SI
○ - convencional
○ - complicada
- Qx Periodontal: NO SI
○ - Tipus :
○ - Última vegada :
- Altres.

7.3 / Habits:

- Bruxisme
 - Respirador oral
 - Altres:

7.4 / Pròtesi:

- P. Fixe
 - P.P.R.
 - Altres: - - - - -

7.5 / Higiene oral:

- Raspallat dental
- Fil dental
- Raspall interproximal
- Substàncies químiques: antisèptics
- Freqüència veg. / d.
- - - - -
- - - - -
- - - - -

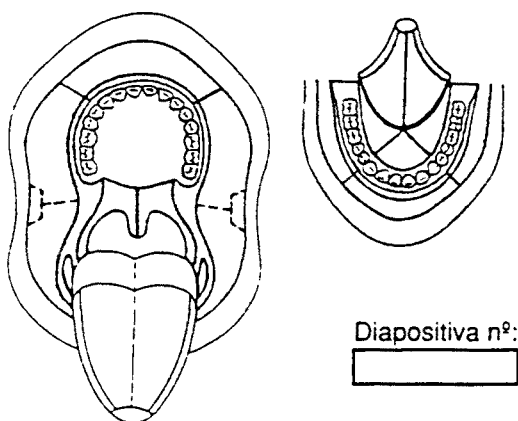
HISTÒRIA CLÍNICA

BLOC IV

8 - Exploració oral.

Inspecció:

a) Parts Toves



c) Frens:

□ - normals

□ - patològics:

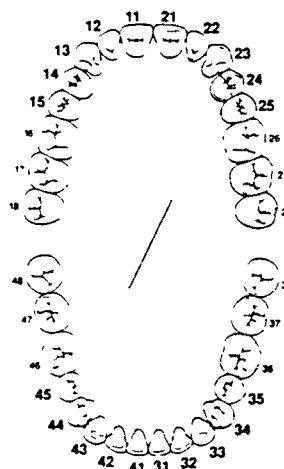
○ - labial sup.

○ - labial inf.

○ - lingual

b) Dents

Nº dents
sector
anterior
/
Nº dents
presents



9 - Estudi clínic:

- 1.- Índex gingival de Loe & Silness.
- 2.- Índex de placa de Quigley-Hein (Turesky-Soparkar).
- 3.- Índex d'agrandament gingival d'Angelopoulos & Goaz (Craig S. Miller).
- 4.- Índex d'agrandament nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet.
- 5.- Profunditat de Sondatge.

GO - Índex d'Angelopoulos & Goaz
 (Craig S. Miller)
Índex Nòdul-Papil·lar de M & B

DATA: _____ EXAMINADOR: _____

PARTICIPANT: _____

Vestibular
Palati

Lingual
Vestibular

ÍNDEX PUNTUACIÓ (C - C)

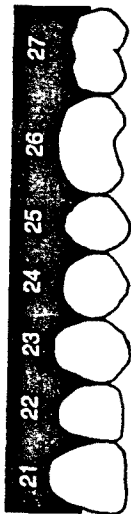
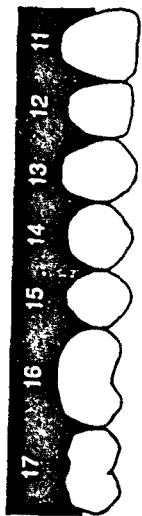
ÍNDEX PUNTUACIÓ (V - P/L)

PI-Quigley-Hein
(Turesky-Soparkar)

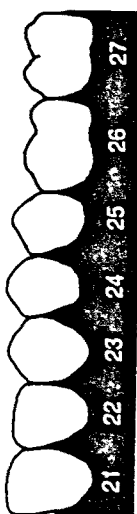
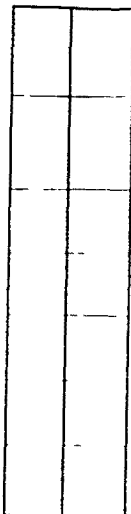
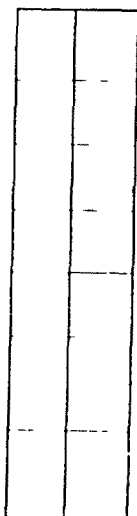
PARTICIPANT

DATA

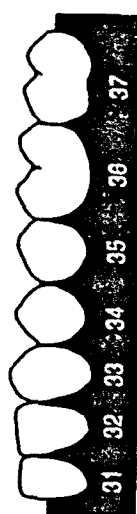
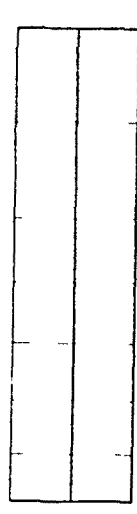
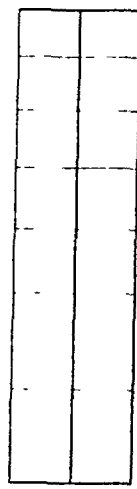
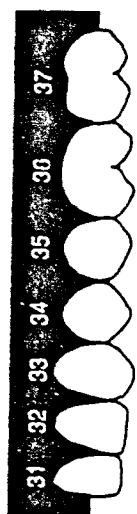
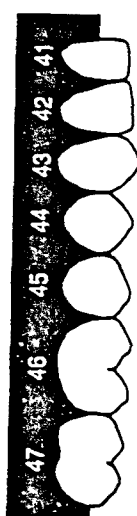
EXAMINADOR



Vestibular
Palatí



Lingual
Vestibular



INDEX PUNTUACIÓ

GI - Loe-Silness

PARTICIPANT

DATA

EXAMINADOR

QUADRANT 1							QUADRANT 2							
DENT	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
Vestibular	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3
Palati	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3

QUADRANT 4							QUADRANT 3							
DENT	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
Lingual	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3
Vestibular	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	3 2 1	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3

ÍNDEX PUNTUACIÓ

Profunditat de Sondatge

Diagram showing the upper teeth (21-27) with a grid for recording measurements. The grid has 4 rows and 7 columns.

PARTICIPANT

DATA

Diagram showing the lower teeth (11-17) with a grid for recording measurements. The grid has 4 rows and 7 columns.

Vestibular
Palatí

Diagram showing the upper teeth (31-37) with a grid for recording measurements. The grid has 4 rows and 7 columns.

ÍNDEX Puntuació

EXAMINADOR

Diagram showing the lower teeth (41-47) with a grid for recording measurements. The grid has 4 rows and 7 columns.

Lingual
Vestibular

FULL DE CONSENTIMENT

L'objectiu d'aquest estudi és el de conèixer l'estat de les genives en dos grups d'individuos, alguns que estan prenent uns determinats medicaments i d'altres que no els prenen.

La seva col·laboració consisteix en sotmetre's a una exploració bucal (boca-dents-genives) que no és dolorosa, no té cap risc i dura uns 15 minuts.

Vostè participa de forma voluntària i pot retirar-se quan ho desitgi sense que això alteri la relació metge-malalt, ni interfereixi en el seu tractament.

Li recordem que les seves dades seran confidencials.

Si precisa alguna aclaració o té algun dubte no deixi de consultar o preguntar.

Un cop llegida aquesta informació, dono el meu consentiment per participar en aquest estudi.

HOJA DE CONSENTIMIENTO

El objetivo de este estudio es conocer el estado de las encías en dos grupos de individuos, algunos que están tomando unos determinados medicamentos y otros que no los toman.

Su colaboración consiste en someterse a una exploración bucal (boca-dientes-encías) que no es dolorosa, no tiene ningún riesgo y dura unos 15 minutos.

Usted participa de forma voluntaria y puede retirarse cuando lo desee sin que ello altere la relación médico-enfermo, ni interfiera en su tratamiento.

Le recordamos que sus datos serán confidenciales.

Si precisa alguna aclaración o tiene alguna duda no deje de consultar o preguntar.

Una vez leída esta información, doy mi consentimiento para participar en este estudio.

Data/Fecha:

Signatura/Firma:

ANNEX IV

ESTRUCTURA DE LA BASE DE DADES

```

=====
=====
=====
RunTime de dBASE IV
Copyright (c) 1986, 1988, 1990, 1991, 1992 Borland International, Inc.
Todos los derechos reservados. dBASE y dBASE IV son marcas registradas
de Borland International, Inc.
    
```

11:40:1

```

BASE DE DADES DE L'ESTUDI: ENGRANDIMENT GINGIVAL (M&B)
DeFiT-IMIM-FarmClin
    
```

```

CODI KO999
EDAT 99 SEX 1 IAM 1
ARRITMIA 1 <F2> Per buscar
          <F3> Per ajuda
NIFEDIPIN <F4> Per reindexar 0 TEMPS C
          <F5> Per afegir un nou subjecte
NICARDIPIN <F6> Per exportar les dades 0 TEMPS C
          <F7> Per esborrar un subjecte
OXODIPIN <MAJSC-F2> Per editar el planell dental 0 TEMPS C
          <MAJSC-F3> Per editar el planell de GO
AMLODIPIN <MAJSC-F4> Per editar el planell de MB 0 TEMPS C
          <MAJSC-F5> Per editar el planell de GI
DILTIAZE <MAJSC-F6> Per editar el planell de PI 0 TEMPS C
          <MAJSC-F7> Per editar el planell de PS 0 TEMPS C
CARBAMAZEPIN 0 TEMPS C
PIRIMIDONA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ALTRES FARMACS 1
    
```

Prem qualsevol tecla per seguir/Prem <ESCAPE> per sortir

11:53:0

CODI KO999

EDAT 99 SEXE 9 PROCEDENCIA 9 HTA 1 ANGOR 1 IAM 1
ARRITMIA 1 GRAN MAL 1 PETIT MAL 1 PARCIAL 1 ALTRES 1
NIFEDIPINO 1 .000 TEMPS 0
NICARDIPINO 1 Entra el codi del cas a buscar: KO 0 .000 TEMPS 0
OXODIPINO 1 .000 TEMPS 0
AMLODIPINO 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 VERAPAMIL 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
DILTIAZEM 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ACID VALPROIC 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
FENITOINA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ETOSUXIMIDA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
CARBAMAZEPINA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 FENOBARBITAL 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
PIRIMIDONA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ALTRES FARMACS 1

Prem <F3> per ajuda/Prem <CTRL-FI> per sortir

11:53:5

CODI KO999

EDAT 99 SEXE 9 PROCEDENCIA 9 HTA 1 ANGOR 1 IAM 1
ARRITMIA 1 GRAN MAL 1 PETIT MAL 1 PARCIAL 1 ALTRES 1
NIFEDIPINO 1 .000 TEMPS 0
NICARDIPINO 1 Afegir No Afegir .000 TEMPS 0
OXODIPINO 1 Escull una opció: N .000 TEMPS 0
AMLODIPINO 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 VERAPAMIL 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
DILTIAZEM 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ACID VALPROIC 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
FENITOINA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ETOSUXIMIDA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
CARBAMAZEPINA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 FENOBARBITAL 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
PIRIMIDONA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ALTRES FARMACS 1

Prem <F3> per ajuda/Prem <CTRL-FI> per sortir

11:54:3

CODI KO999

EDAT 99 SEXE 9 PROCEDENCIA 9 HTA 1 ANGOR 1 IAM 1

ARRITMIA 1 GRAN MAL 1 PETIT MAL 1 PARCIAL 1 ALTRES 1

NIFEDIPINO 1 Exportar No exportar .000 TEMPS C

NICARDIPINO 1 Escull una opció: N .000 TEMPS C

OXODIPINO 1 .000 TEMPS C

AMLODIPINO 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 VERAPAMIL 1 DOSI 0.000 TEMPS C

DILTIAZEM 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ACID VALPROIC 1 DOSI 0.000 TEMPS C

FENITOINA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ETOSUXIMIDA 1 DOSI 0.000 TEMPS C

CARBAMAZEPINA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 FENOBARBITAL 1 DOSI 0.000 TEMPS C

PIRIMIDONA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ALTRES FARMACS 1

Prem <F3> per ajuda/Prem <CTRL-FI> per sortir

11:54:5

CODI KO999

EDAT 99 SEXE 9 PROCEDENCIA 9 HTA 1 ANGOR 1 IAM 1

ARRITMIA 1 GRAN MAL 1 PETIT MAL 1 PARCIAL 1 ALTRES 1

NIFEDIPINO 1 Esborrar No esborrar .000 TEMPS 0

NICARDIPINO 1 Escull una opció: N .000 TEMPS 0

OXODIPINO 1 .000 TEMPS 0

AMLODIPINO 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 VERAPAMIL 1 DOSI 0.000 TEMPS 0

DILTIAZEM 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ACID VALPROIC 1 DOSI 0.000 TEMPS 0

FENITOINA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ETOSUXIMIDA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0

CARBAMAZEPINA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 FENOBARBITAL 1 DOSI 0.000 TEMPS 0

PIRIMIDONA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ALTRES FARMACS 1

Prem <F3> per ajuda/Prem <CTRL-FI> per sortir

11:41:3

CODI KO999

EDAT 99 SEXE 9 PROCEDENCIA 9 HTA 1 ANGOR 1 IAM 1
 ARRITMIA 1 GRAN MAL 1 PETIT MAL 1 PARCIAL 1 ALTRES 1
 NIFEDIPINO 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 NIMODIPINO 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
 NICARDIPINO 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 NITRENDIPINO 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
 OXODIPINO 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 FELODIPINO 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
 AMLODIPINO 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 VERAPAMIL 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
 DILTIAZEM 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ACID VALPROIC 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
 FENITOINA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ETOSUXIMIDA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
 CARBAMAZEPINA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 FENOBARBITAL 1 DOSI 0.000 TEMPS 0
 PIRIMIDONA 1 DOSI 0.000 TEMPS 0 ALTRES FARMACS 1

Prem <F3> per ajuda/Prem <ESCAPE> per sortir

11:42:2

A.C.O. 1 TABAC 1 ALCOHOL 1 ALT TX 1 ALT TX 1
 ALT TX 1 MUCOSES 1 PERIODONT 1
 EXODON 1 BRUXIS 1 RESP OR 1 ALT HABIT 1 PROTESI 1
 RASPALL 1 FIL 1 INTERPROX 1 INDEX GLOBAL SUPVES SUPPAL INFLIN INFVES
 GO 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00
 ANTISEPTICS 1 FRENS 1 MB 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00
 GI 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00
 PECES SUP 14 INF 14 ANTSUP 10 PI 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00
 PS 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00
 ANTINF 10 POSTSUP 4 POSTINF 4
 INDEX ANTERIOR SUPVES SUPPAL INFLIN INFVES POSTERIOR SUPVES SUPPAL INFLIN INFVE
 GO 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00
 MB 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00
 GI 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00
 PI 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00
 PS 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00

Prem <F3> per ajuda/Prem <CTRL-FI> per sortir

Annex.

11:45:1

PLANELL DENTAL

17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27
2	2	2	2	2	2	2		2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2		2	2	2	2	2	2	2
47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37

Prem <F3> per ajuda/Prem <CTRL-FI> per sortir

11:45:4

INDEX D'ANGELOPOULOS & GOAZ (GO)

17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27
000	000	000	000	000	000	000	VE	000	000	000	000	000	000	000
000	000	000	000	000	000	000	PA	000	000	000	000	000	000	000
000	000	000	000	000	000	000	LI	000	000	000	000	000	000	000
000	000	000	000	000	000	000	VE	000	000	000	000	000	000	000
47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37

11:46:0

INDEX DE MIRANDA I BRUNET (MB)

17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27
0	0	0	0	0	0	0	VE	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	PA	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	LI	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	VE	0	0	0	0	0	0	0
47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37

Prem <F3> per ajuda/Prem <CTRL-FI> per sortir

11:46:2

INDEX DE LOE - SILNESS (GI)

17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27
000	000	000	000	000	000	000	VE	000	000	000	000	000	000	000
000	000	000	000	000	000	000	PA	000	000	000	000	000	000	000
000	000	000	000	000	000	000	LI	000	000	000	000	000	000	000
000	000	000	000	000	000	000	VE	000	000	000	000	000	000	000
47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37

Prem <F3> per ajuda/Prem <CTRL-FI> per sortir

11:46:3

INDEX DE QUIGLEY - HEIN (PI)

17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27
000	000	000	000	000	000	000	VE	000	000	000	000	000	000	000
000	000	000	000	000	000	000	PA	000	000	000	000	000	000	000
000	000	000	000	000	000	000	LI	000	000	000	000	000	000	000
000	000	000	000	000	000	000	VE	000	000	000	000	000	000	000
47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37

11:47:1

PROFUNDITAT DE SONDATGE (PS)

17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27
000	000	000	000	000	000	000	VE	000	000	000	000	000	000	000
000	000	000	000	000	000	000	PA	000	000	000	000	000	000	000
000	000	000	000	000	000	000	LI	000	000	000	000	000	000	000
000	000	000	000	000	000	000	VE	000	000	000	000	000	000	000
47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37

Prem <F3> per ajuda/Prem <CTRL-FI> per sortir

Estructura de la base de dades: C:\MAGI\GINGIVAL\MB\MB.DBF
 Nombre de registres: 330

Camp	Estructura de l'arxiu			Descripció	Contingut
	Nom	Tipus	Ample Dec		
1	REC	Numèric	3	Registre	Codi index per a relacionar les bases de dades MB->MBCO, MBMB, MBGI, MBPI, MBPS
2	CODI	Caràcter	2	Codi de tractament	CO: control (1 en BMDP); AP: antièpilèptics (2 en BMDP); CA: antagonistes del calci (3 en BMDP)
3	NLM	Numèric	3	Nombre de cas	Correlatiu independent per a cada grup de tractament
4	EDAT	Numèric	2	Edat	Limitat entre 12-80 anys
5	SEXE	Numèric	1	Sexe	1: home; 2: dona
6	PROCED	Numèric	1	Procedència	1: cardiologia; 2: Neuro-psiquiatria; 3: Medicina General; 4: Institucions Tancades; 5: Altres ->veure Especificació de Procedència
7	PROCEDC	Caràcter	40	Especificació de procedència	Etiqueta de text per al codi Altres (5) de procedència
8	HTA	Numèric	1	Diagnòstic Hipertensió	1: No; 2: Hipertensió
9	ANGOR	Numèric	1	Diagnòstic Angor	1: No; 2: Angor
10	IAM	Numèric	1	Diagnòstic IAM	1: No; 2: IAM
11	ARRIT	Numèric	1	Diagnòstic Arrítmia	1: No; 2: Arrítmia
12	GRANMAL	Numèric	1	Diagnòstic Gran Mal	1: No; 2: Gran Mal
13	PETITMAL	Numèric	1	Diagnòstic Petit Mal	1: No; 2: Petit Mal
14	FOCAL	Numèric	1	Diagnòstic Epilèpsia Focal	1: No; 2: Epilèpsia Parcial o Focal
15	ALTDIX	Numèric	1	Altres diagnòstics	1: No; 2: Altres diagnòstics -> veure Especificació d'Altres Diagnòstics
16	ALTDXC	Caràcter	40	Especificació d'Altres Diagnòstics	Etiqueta de text per a Altres Diagnòstics
17	NIFED	Numèric	1	Tractament amb Nifedipina	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
18	DNIFED	Numèric	7	3 Dosi de Nifedipina	Dosi diària (/24 h)
19	TNIFED	Numèric	1	Temps de Tractament amb Nifedipina	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
20	NIMOD	Numèric	1	Tractament amb Nimodipina	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
21	DNIMOD	Numèric	7	3 Dosi de Nimodipina	Dosi diària (/24 h)
22	TNIMOD	Numèric	1	Temps de Tractament amb Nimodipina	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
23	NICAR	Numèric	1	Tractament amb Nicardipina	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
24	DNICAR	Numèric	7	3 Dosi de Nicardipina	Dosi diària (/24 h)
25	TNICAR	Numèric	1	Temps de Tractament amb Nicardipina	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
26	NITRE	Numèric	1	Tractament amb Nitrendipina	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
27	DNITRE	Numèric	7	3 Dosi de Nitrendipina	Dosi diària (/24 h)
28	TNITRE	Numèric	1	Temps de Tractament amb Nitrendipina	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
29	OXOD	Numèric	1	Tractament amb Oxodipina	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
30	DOXOD	Numèric	7	3 Dosi d'Oxodipina	Dosi diària (/24 h)
31	TOXOD	Numèric	1	Temps de Tractament amb Oxodipina	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
32	FELOD	Numèric	1	Tractament amb Felodipina	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
33	DFELOD	Numèric	7	3 Dosi de Felodipina	Dosi diària (/24 h)
34	TFELOD	Numèric	1	Temps de Tractament amb Felodipina	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos

Estructura de l'arxiu			Descripció	Contingut
Camp Nom	Típus	Ample Dec		
35	ANL00	Numèric 1	Tractament amb Amlodipina	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
36	DANL00	Numèric 7 3	Dosi d'Amlodipina	Dosi diària (/24 h)
37	TANL00	Numèric 1	Temps de Tractament amb Amlodipina	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
38	VERAP	Numèric 1	Tractament amb Verapamil	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
39	DVERAP	Numèric 7 3	Dosi de Verapamil	Dosi diària (/24 h)
40	TVERAP	Numèric 1	Temps de Tractament amb Verapamil	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
41	DILT1	Numèric 1	Tractament amb Diltiazem	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
42	DOILT1	Numèric 7 3	Dosi de Diltiazem	Dosi diària (/24 h)
43	TDILT1	Numèric 1	Temps de Tractament amb Diltiazem	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
44	FENIT	Numèric 1	Tractament amb Fenitoïna	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
45	DFENIT	Numèric 7 3	Dosi de Fenitoïna	Dosi diària (/24 h)
46	TFENIT	Numèric 1	Temps de Tractament amb Fenitoïna	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
47	ETOSU	Numèric 1	Tractament amb Etosuximida	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
48	DETOSU	Numèric 7 3	Dosi de Etosuximida	Dosi diària (/24 h)
49	TETOSU	Numèric 1	Temps de Tractament amb Etosuximida	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
50	CARBA	Numèric 1	Tractament amb Carbamazepina	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
51	DCARBA	Numèric 7 3	Dosi de Carbamazepina	Dosi diària (/24 h)
52	TCARBA	Numèric 1	Temps de Tractament amb Carbamazepina	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
53	FENOB	Numèric 1	Tractament amb Fenobarbital	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
54	DFENOB	Numèric 7 3	Dosi de Fenobarbital	Dosi diària (/24 h)
55	TFENOB	Numèric 1	Temps de Tractament amb Fenobarbital	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
56	PRIM	Numèric 1	Tractament amb Primidona	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
57	DPRIM	Numèric 7 3	Dosi de Primidona	Dosi diària (/24 h)
58	TPRIM	Numèric 1	Temps de Tractament amb Primidona	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
59	ACVAL	Numèric 1	Tractament amb Àcid Valproic	1: No; 2: Sí -> veure Dosi i Temps de Tractament
60	DACVAL	Numèric 7 3	Dosi de Àcid Valproic	Dosi diària (/24 h)
61	TACVAL	Numèric 1	Temps de Tractament amb Àcid Valproic	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
62	ALTFAR	Numèric 1	Altres Tractaments	1: No; 2: Sí -> veure Especificació d'Altres Tractaments, Dosi i Temps de Tractament
63	ALTFARC	Caràcter 40	Especificació d'Altres Tractaments	Etiqueta de text per a Especificació d'Altres Tractaments
64	DALTFAR	Numèric 7 3	Dosi d'Altres Tractaments	Dosi diària (/24 h)
65	TALTFAR	Numèric 1	Temps de Tractament amb Altres Tractaments	1: 6 mesos; 2: 6-9 mesos; 3: 9-12 mesos; 4: 12-18 mesos; 5: 18-24 mesos; 6: 24-36 mesos; 7: >36 mesos
66	ACO	Numèric 1	Anticonceptius Orals	1: No; 2: Sí
67	TABAC	Numèric 1	Tabac	1: No Fumador; 2: Fumador; 3: Ex-Fumador

Estructura de l'arxiu				Descripció	Contingut
Camp Nom	Típus	Ample	Dec		
68	ALCOHOL	Numèric	1	Alcohol	1: No; 2: Sí
69	ALTTX1N	Numèric	1	Tractaments Concomitants	1: No; 2: Sí -> veure Especificació d'Altres Tractaments
70	ALTTX1C	Caràcter	40	Especificació de Tractaments Concomitants	Etiqueta de text per a Especificació de Tractaments Concomitants
71	ALTTX2N	Numèric	1	Tractaments Concomitants	1: No; 2: Sí -> veure Especificació d'Altres Tractaments
72	ALTTX2C	Caràcter	40	Especificació de Tractaments Concomitants	Etiqueta de text per a Especificació de Tractaments Concomitants
73	ALTTX3N	Numèric	1	Tractaments Concomitants	1: No; 2: Sí -> veure Especificació d'Altres Tractaments
74	ALTTX3C	Caràcter	40	Especificació de Tractaments Concomitants	Etiqueta de text per a Especificació de Tractaments Concomitants
75	MUCOSAN	Numèric	1	Mucoses	1: Normal; 2: Leucoplàsia; 3: Líquen Pla; 4: Hemangioma; 5: Diapneusia; 6: Altres -> veure Especificació d'Altres Mucoses
76	MUCOSAC	Caràcter	40	Especificació d'Altres Mucoses	Etiqueta de text per a Especificació d'Altres Mucoses
77	PERIODN	Numèric	1	Periodontals	1: No; 2: Gingivitis; 3: Periodontitis; 4: Altres -> veure Especificació d'Altres Periodontals
78	PERIODC	Caràcter	40	Especificació d'Altres Periodontals	Etiqueta de text per a Especificació d'Altres Periodontals
79	EXODONCI	Numèric	1	Exodòncia	1: No; 2: Convencional; 3: Complicada
80	CIRURGIA	Numèric	1	Cirurgia	1: No; 2: Sí
81	BRUXISME	Numèric	1	Bruxisme	1: No; 2: Sí
82	RESPORAL	Numèric	1	Respirador Oral	1: No; 2: Sí
83	ALTHABN	Numèric	1	Altres Hàbits	1: No; 2: Sí -> veure Especificació d'Altres Hàbits
84	ALTHABC	Caràcter	40	Especificació d'Altres Hàbits	Etiqueta de text per a Especificació d'Altres Hàbits
85	PROTESI	Numèric	1	Pròtesi	1: No; 2: Pròtesi Fixe; 3: Pròtesi Parcial Removable; 4: Altres -> veure Especificació d'Altres Pròtesi
86	ALTPROC	Caràcter	40	Especificació d'Altres Pròtesi	Etiqueta de text per a Especificació d'Altres Pròtesi
87	RASPALLA	Numèric	1	Raspallat	1: No; 2: 1 al dia; 3: 2 al dia; 4: 3 al dia; 5: Assiatit
88	FIL	Numèric	1	Fil Dental	1: No; 2: Sí
89	INTPROX	Numèric	1	Raspall Interproximal	1: No; 2: Sí
90	ANTISEP	Numèric	1	Antisèptics	1: No; 2: Sí
91	FRENS	Numèric	1	Frens	1: Normal; 2: Labial Superior; 3: Labial Inferior; 4: Lingual
92	GOG	Numèric	4 2	Index GO Global	Index d'agrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Global
93	GOSP	Numèric	4 2	Index GO Supero Palatal	Index d'agrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Supero Palatal
94	GOSV	Numèric	4 2	Index GO Supero Vestibular	Index d'agrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Supero Vestibular
95	GOIL	Numèric	4 2	Index GO Infero Lingual	Index d'agrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Infero Lingual
96	GOIV	Numèric	4 2	Index GO Infero Vestibular	Index d'agrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Infero Vestibular
97	GOA	Numèric	4 2	Index GO Anterior	Index d'agrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Anterior
98	GOASP	Numèric	4 2	Index GO Antero Supero Palatal	Index d'agrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Antero Supero Palatal
99	GOASV	Numèric	4 2	Index GO Antero Supero Vestibular	Index d'agrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Antero Supero Vestibular
100	GOAIL	Numèric	4 2	Index GO Antero Infero Lingual	Index d'agrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Antero Infero Lingual
101	GOAIV	Numèric	4 2	Index GO Antero Infero Vestibular	Index d'agrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Antero Infero Vestibular

Estructura de l'arxiu				Descripció	Contingut
Camp Nom	Típus	Ample	Dec		
102	GOP	Numèric	4 2	Index GO Posterior	Index d'engrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Posterior
103	GOPSP	Numèric	4 2	Index GO Postero Supero Palatal	Index d'engrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Postero Supero Palatal
104	GOPSV	Numèric	4 2	Index GO Postero Supero Vestibular	Index d'engrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Postero Supero Vestibular
105	GOPIL	Numèric	4 2	Index GO Postero Infero Lingual	Index d'engrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Postero Infero Lingual
106	GOPIV	Numèric	4 2	Index GO Postero Infero Vestibular	Index d'engrandiment gingival d'Angelopoulos & Goaz: Mesura Postero Infero Vestibular
107	MBG	Numèric	4 2	Index MB Global	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Global
108	MBSP	Numèric	4 2	Index MB Supero Palatal	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Supero Palatal
109	MBSV	Numèric	4 2	Index MB Supero Vestibular	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Supero Vestibular
110	MBIL	Numèric	4 2	Index MB Infero Lingual	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Infero Lingual
111	MBIV	Numèric	4 2	Index MB Infero Vestibular	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Infero Vestibular
112	MBA	Numèric	4 2	Index MB Anterior	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Anterior
113	MBAASP	Numèric	4 2	Index MB Antero Supero Palatal	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Antero Supero Palatal
114	MBAASV	Numèric	4 2	Index MB Antero Supero Vestibular	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Antero Supero Vestibular
115	MBAIL	Numèric	4 2	Index MB Antero Infero Lingual	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Antero Infero Lingual
116	MBAIV	Numèric	4 2	Index MB Antero Infero Vestibular	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Antero Infero Vestibular
117	MBP	Numèric	4 2	Index MB Posterior	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Posterior
118	MBPSP	Numèric	4 2	Index MB Postero Supero Palatal	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Postero Supero Palatal
119	MBPSV	Numèric	4 2	Index MB Postero Supero Vestibular	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Postero Supero Vestibular
120	MBPIL	Numèric	4 2	Index MB Postero Infero Lingual	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Postero Infero Lingual
121	MBPIV	Numèric	4 2	Index MB Postero Infero Vestibular	Index d'engrandiment nòdul-papil·lar de Miranda & Brunet: Mesura Postero Infero Vestibular
122	GIG	Numèric	4 2	Index GI Global	Index gingival de Løe & Silness: Mesura Global
123	GISP	Numèric	4 2	Index GI Supero Palatal	Index gingival de Løe & Silness: Mesura Supero Palatal
124	GISV	Numèric	4 2	Index GI Supero Vestibular	Index gingival de Løe & Silness: Mesura Supero Vestibular
125	GIIIL	Numèric	4 2	Index GI Infero Lingual	Index gingival de Løe & Silness: Mesura Infero Lingual
126	GIIIV	Numèric	4 2	Index GI Infero Vestibular	Index gingival de Løe & Silness: Mesura Infero Vestibular
127	GIA	Numèric	4 2	Index GI Anterior	Index gingival de Løe & Silness: Mesura Anterior
128	GIASP	Numèric	4 2	Index GI Antero Supero Palatal	Index gingival de Løe & Silness: Mesura Antero Supero Palatal
129	GIASV	Numèric	4 2	Index GI Antero Supero Vestibular	Index gingival de Løe & Silness: Mesura Antero Supero Vestibular
130	GIAIL	Numèric	4 2	Index GI Antero Infero Lingual	Index gingival de Løe & Silness: Mesura Antero Infero Lingual

Camp	Estructura de l'arxiu			Descripció	Contingut
	Nom	Tipus	Ample Dec		
131	GIAIV	Numèric	4 2	Index GI Antero Infero Vestibular	Index gingival de Loe & Silness: Mesura Antero Infero Vestibular
132	GIP	Numèric	4 2	Index GI Posterior	Index gingival de Loe & Silness: Mesura Posterior
133	GIPSP	Numèric	4 2	Index GI Postero Supero Palatal	Index gingival de Loe & Silness: Mesura Postero Supero Palatal
134	GIPSV	Numèric	4 2	Index GI Postero Supero Vestibular	Index gingival de Loe & Silness: Mesura Postero Supero Vestibular
135	GIPIL	Numèric	4 2	Index GI Postero Infero Lingual	Index gingival de Loe & Silness: Mesura Postero Infero Lingual
136	GIPIV	Numèric	4 2	Index GI Postero Infero Vestibular	Index gingival de Loe & Silness: Mesura Postero Infero Vestibular
137	PIG	Numèric	4 2	Index PI Global	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Global
138	PISP	Numèric	4 2	Index PI Supero Palatal	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Supero Palatal
139	PISV	Numèric	4 2	Index PI Supero Vestibular	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Supero Vestibular
140	PIIL	Numèric	4 2	Index PI Infero Lingual	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Infero Lingual
141	PIIV	Numèric	4 2	Index PI Infero Vestibular	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Infero Vestibular
142	PIA	Numèric	4 2	Index PI Anterior	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Anterior
143	PIASP	Numèric	4 2	Index PI Antero Supero Palatal	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Antero Supero Palatal
144	PIASV	Numèric	4 2	Index PI Antero Supero Vestibular	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Antero Supero Vestibular
145	PIAIL	Numèric	4 2	Index PI Antero Infero Lingual	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Antero Infero Lingual
146	PIAIV	Numèric	4 2	Index PI Antero Infero Vestibular	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Antero Infero Vestibular
147	PIP	Numèric	4 2	Index PI Posterior	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Posterior
148	PIPSP	Numèric	4 2	Index PI Postero Supero Palatal	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Postero Supero Palatal
149	PIPSV	Numèric	4 2	Index PI Postero Supero Vestibular	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Postero Supero Vestibular
150	PIPIL	Numèric	4 2	Index PI Postero Infero Lingual	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Postero Infero Lingual
151	PIPIV	Numèric	4 2	Index PI Postero Infero Vestibular	Index de placa de Quigley-Hein: Mesura Postero Infero Vestibular
152	PSG	Numèric	4 2	Index PS Global	Profunditat de Sondatge: Mesura Global
153	PSSP	Numèric	4 2	Index PS Supero Palatal	Profunditat de Sondatge: Mesura Supero Palatal
154	PSSV	Numèric	4 2	Index PS Supero Vestibular	Profunditat de Sondatge: Mesura Supero Vestibular
155	PSIL	Numèric	4 2	Index PS Infero Lingual	Profunditat de Sondatge: Mesura Infero Lingual
156	PSIV	Numèric	4 2	Index PS Infero Vestibular	Profunditat de Sondatge: Mesura Infero Vestibular
157	PSA	Numèric	4 2	Index PS Anterior	Profunditat de Sondatge: Mesura Anterior
158	PSASP	Numèric	4 2	Index PS Antero Supero Palatal	Profunditat de Sondatge: Mesura Antero Supero Palatal
159	PSASV	Numèric	4 2	Index PS Antero Supero Vestibular	Profunditat de Sondatge: Mesura Antero Supero Vestibular
160	PSAIL	Numèric	4 2	Index PS Antero Infero Lingual	Profunditat de Sondatge: Mesura Antero Infero Lingual
161	PSAIV	Numèric	4 2	Index PS Antero Infero Vestibular	Profunditat de Sondatge: Mesura Antero Infero Vestibular
162	PSP	Numèric	4 2	Index PS Posterior	Profunditat de Sondatge: Mesura Posterior
163	PSPSP	Numèric	4 2	Index PS Postero Supero Palatal	Profunditat de Sondatge: Mesura Postero Supero Palatal
164	PSPSV	Numèric	4 2	Index PS Postero Supero Vestibular	Profunditat de Sondatge: Mesura Postero Supero Vestibular

Estructura de l'arxiu				Descripció	Contingut
Camp	Nom	Típus	Ample Dec		
165	PSPSV	Numèric	4 2	Index PS Postero Infero Lingual	Profunditat de Sondatge: Mesura Postero Infero Lingual
166	PSPSL	Numèric	4 2	Index PS Postero Infero Vestibular	Profunditat de Sondatge: Mesura Postero Infero Vestibular
167	D11	Numèric	1	Peça 11: Incisiu Central Superior Dret	1: No; 2: D11
168	D12	Numèric	1	Peça 12: Incisiu Lateral Superior Dret	1: No; 2: D12
169	D13	Numèric	1	Peça 13: Canf Superior Dret	1: No; 2: D13
170	D14	Numèric	1	Peça 14: Primer Premolar Superior Dret	1: No; 2: D14
171	D15	Numèric	1	Peça 15: Segon Premolar Superior Dret	1: No; 2: D15
172	D16	Numèric	1	Peça 16: Primer Molar Superior Dret	1: No; 2: D16
173	D17	Numèric	1	Peça 17: Segon Molar Superior Dret	1: No; 2: D17
174	D21	Numèric	1	Peça 21: Incisiu Central Superior Esquerre	1: No; 2: D21
175	D22	Numèric	1	Peça 22: Incisiu Lateral Superior Esquerre	1: No; 2: D22
176	D23	Numèric	1	Peça 23: Canf Superior Esquerre	1: No; 2: D23
177	D24	Numèric	1	Peça 24: Primer Premolar Superior Esquerre	1: No; 2: D24
178	D25	Numèric	1	Peça 25: Segon Premolar Superior Esquerre	1: No; 2: D25
179	D26	Numèric	1	Peça 26: Primer Molar Superior Esquerre	1: No; 2: D26
180	D27	Numèric	1	Peça 27: Segon Molar Superior Dret	1: No; 2: D27
181	D31	Numèric	1	Peça 31: Incisiu Central Inferior Esquerre	1: No; 2: D31
182	D32	Numèric	1	Peça 32: Incisiu Lateral Inferior Esquerre	1: No; 2: D32
183	D33	Numèric	1	Peça 33: Canf Inferior Esquerre	1: No; 2: D33
184	D34	Numèric	1	Peça 34: Primer Premolar Inferior Esquerre	1: No; 2: D34
185	D35	Numèric	1	Peça 35: Segon Premolar Inferior Esquerre	1: No; 2: D35
186	D36	Numèric	1	Peça 36: Primer Molar Inferior Esquerre	1: No; 2: D36
187	D37	Numèric	1	Peça 37: Segon Molar Inferior Esquerre	1: No; 2: D37
188	D41	Numèric	1	Peça 41: Incisiu Central Inferior Dret	1: No; 2: D41
189	D42	Numèric	1	Peça 42: Incisiu Lateral Inferior Dret	1: No; 2: D42
190	D43	Numèric	1	Peça 43: Canf Inferior Dret	1: No; 2: D43
191	D44	Numèric	1	Peça 44: Primer Premolar Inferior Dret	1: No; 2: D44
192	D45	Numèric	1	Peça 45: Segon Premolar Inferior Dret	1: No; 2: D45
193	D46	Numèric	1	Peça 46: Primer Molar Inferior Dret	1: No; 2: D46
194	D47	Numèric	1	Peça 47: Segon Molar Inferior Dret	1: No; 2: D47

(043)97
MIR



