VERIFICACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE HIPERPLASIA GINGIVAL CON LA EDAD, SEXO, USO DE ANTIEPILÉPTICOS CONVENCIONALES

VERIFICATION OF THE ASSOCIATION OF GINGIVAL HYPERPLASIA WITH AGE, SEX, USE OF CONVENTIONAL ANTI-EPILEPTICS.

Quisbert Quinteros, Zelma Diana[1]; Bustamante Cabrera, Gladys Inés[1].

[1]Instituto de Investigación y Desarrollo. Facultad de Odontología. Universidad Mayor de San Andrés.

Quisbert Quinteros, Zelma Diana[1]; Bustamante Cabrera, Gladys Inés[1]. VERIFICACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE HIPERPLASIA GINGIVAL CON LA EDAD, SEXO, USO DE ANTIEPILÉPTICOS CONVENCIONALES. Rev UNIANDES Cienc Salud 2020 may-ago; 3(2): 430-445

RESUMEN

Introducción. - Los anticonvulsivantes inducen a la hiperplasia gingival. Si bien existen reportes de base descriptiva sobre el tema, no se ha encontrado en la literatura, un estudio que confirme dichos hallazgos, por lo que la consideración de otras variables podría tener una relación con este cuadro. De manera que, en un estudio reciente, realizado en la Facultad de Odontología de la UMSA, se ha verificado que no existe relación directa con los hábitos higiénicos ni con la dosis del medicamento, pero sí con el tiempo de uso de este, implicándose a la difenilhidantoína como el principal responsable del cuadro.

Objetivos. - Este documento muestra un estudio para verificar la asociación de estas variables con otras de carácter laboratorial y clínico y su utilidad predictiva en la aparición de la enfermedad en más del 50% de casos. **Métodos. -** Ejecutándose para ello un análisis bivariado en 237 sujetos con cuyos datos se creó un modelo predictivo, con posterior modelización de las variables con redes neuronales de base radial, activando las capas ocultas con softmax, con dos variables de salida, obteniéndose en el resumen del modelo y entrenamiento un resultado de 64,9% de fidelidad en el pronóstico certero del

diagnóstico, de los cuales el 55% eran epilépticos.

Resultados y conclusiones. - La información se sometió al software Rapid Miner, evidenciándose que los pacientes estudiados desarrollarán hipertrofia moderada con uso de difenilhidantoína antes de 30 años de uso y aquellos con hipertrofia severa desarrollarán disfunción ATM, en un tiempo mayor a 1,5 años.

PALABRAS CLAVE: Hiperplasia gingival. Lesiones orales. Difenilhidantoína. Epilepsia. Anticonvulsivantes.

KEYWORDS: Gingival hyperplasia. Oral lesions. Diphenylhydantoin. Epilepsy. Anticonvulsants.

INTRODUCCION

El agrandamiento o hiperplasia gingival inducida por medicamentos en pacientes diabéticos, es una condición clínica frecuente en sujetos con esta enfermedad, del mismo modo se ha descrito su aparición en personas que usan inmunosupresores, antihipertensivos y bloqueantes de los canales del calcio. Sin embargo, el grupo con aparente mayor afectación con este tipo de cuadro es el de los pacientes portadores de epilepsia, quienes además presentan deterioro de las piezas dentarias secundarias a la lesión gingival, además de las alteraciones estéticas que trae consigo este cuadro bucal.

La primera descripción clínica de hiperplasia gingival fue realizada por Kimball en 1939, y esta descripción fue asociada al uso de la fenitoína o difenilhidantoína, que desde esa época y hasta la fecha es uno de los medicamentos más utilizados en el control y manejo de la epilepsia. Si bien la descripción realizada entonces atribuía que un 50% de casos (1) de pacientes podía desarrollar esta entidad clínica, pocos han sido los trabajos que confirmen esta teoría, encontrándose estudios descriptivos, donde se establecen prevalencias variables.

De este modo la OMS/OPS menciona en el año 2008 una prevalencia de 20,2 por cada 100.000 habitantes con valores cercanos a los de Colombia, (2) y cuya actualización informada por la Universidad San Francisco Xavier a los medios de prensa locales, indica que existen alrededor de 10 casos por 1000 habitantes. (3) En la realidad, las estadísticas sobre la epilepsia en el país no son conocidas, mucho menos las estadísticas relacionadas a las lesiones gingivales. (7) Se tiene en claro, sin embargo, que la prevalencia de esta

enfermedad es alta, encontrándose reportes de que hasta 1 de cada 20 niños podría tener la enfermedad, consiguientemente son candidatos a desarrollar hiperplasia gingival con el tratamiento instaurado. (4) (10) La información sobre prevalencia reportada con ácido valproico es rara, encontrándose valores mayores al 50% con la fenitoína en otros estudios. (5) (9)

La hiperplasia gingival no causa en forma exclusiva problemas estéticos, que pueden ser solucionados con cirugías reparadoras. (8) El problema principal es que las alteraciones funcionales resultantes, reducen el trauma producido por la masticación, y se asocian a enfermedades gingivales, que pueden llevar a destrucción parcial o completa del soporte dentario. (12)

La formación de bolsas periodontales, resultantes del crecimiento desmesurado de la encía llevan al mantenimiento de un proceso inflamatorio que genera una reacción local, que en el caso de los anticonvulsivantes se presenta en mayor o menor medida. De allí que se ha mencionado que el uso crónico de anticonvulsivantes como la carbamazepina y el ácido Valproico pueden desarrollar el cuadro con las alteraciones consiguientes (5). Sin embargo, los hallazgos realizados por Bustamante G., y Cusicanqui M. demostraron que los pacientes que usan difenilhidantoína desarrollan hiperplasia gingival sin existir relación con el tiempo ni dosis del medicamento, observando que no hay relación del uso de carbamazepina y dosis con la presencia de agrandamiento gingival, información de investigación recientemente concluida por el Instituto de Investigación de la Facultad de Odontología de la UMSA.

Los factores de riesgo relacionados que se encuentran en la literatura reportan la presencia de placa, resultante de malos hábitos higiénicos orales, que, en el estudio de Bustamante G., no han sido encontrados como relación directa. Del mismo modo se menciona la probabilidad de que el sexo masculino sea el más afectado, así como la edad con relación inversa, no encontrándose relación significativa con la dosis del medicamento, ni con interacciones medicamentosas (5). De la misma forma la presencia de procesos inflamatorios agudos de los tejidos periodontales y dosis acumulada ha sido sugestiva para muchos autores como factores de riesgo de agrandamiento gingival. (6) (11)

A la fecha se han identificado más de 20 fármacos que pueden producir agrandamiento gingival, siendo aún uno de los más importantes, la fenitoína en el grupo de pacientes convulsivos.

La patogénesis del agrandamiento gingival aun no es clara, considerándose que el metabolismo del calcio intracelular podría ser uno de los causantes del cuadro gracias a su intervención de la colagenasa, que llevaría a los fibroblastos sinteticen de forma no activa a la coenzima en mención, lo cual llevaría a un incremento de la matriz extracelular.

De este modo las manifestaciones clínicas aparecerían luego de un consumo de tres meses de algún medicamento antiepiléptico, incluida la carbamazepina y ácido valproico, existiendo poca información sobre estos últimos que respalde dichas teorías, iniciándose en la papila interdental y regiones vestibulares de los dientes anteriores, provocando en casos más severos, gran deformación de la arquitectura de la gingiva, con imagen inflamatoria y/o fibrótica (5) que pueden llegar a interferir en la oclusión, masticación y el lenguaje de los enfermos que la padecen.

En casos severos la implicancia del periodonto puede ocasionar pérdida ósea y pérdida de inserción de las piezas dentarias, con la consiguiente, caída de ellas y lesiones mutilantes orales, que difícilmente pueden llevar a una restauración por la complejidad del cuadro. Por lo que las acciones preventivas son urgentes, con el fin de no llegar a daño permanente en boca.

En este sentido los estudios investigativos, inexistentes a la fecha, debieran intentar favorecer a la identificación precoz de factores que intervienen en la aparición de la hiperplasia gingival, en un grupo vulnerable de la población, como son los pacientes epilépticos, cuya incidencia cruda es de 24 a 53 por 100.000 habitantes y alcanza hasta 77 por 100.000 habitantes en países en desarrollo (2).

Debida a la prevalencia elevada reportada de pacientes con epilepsia en el país cuya estimación oscila en una media de 15 pacientes cada 1000, en base a los datos proporcionados por la OMS/OPS y publicaciones referidas sobre el tema en los últimos años, así como la evaluación empírica de frecuencia de hiperplasia gingival en pacientes epilépticos que acuden a consulta de la Facultad de Odontología de la Universidad Mayor de San Andrés que requieren de manera urgente la solución al problema ocasionado por uso de medicamentos.

Además de todo ellos, la observación de lesiones que rompen la armonía facial, limitan la funcionalidad masticatoria, y que en muchas ocasiones llevan a la

pérdida de piezas dentarias de manera definitiva, así como la imposibilidad del profesional odontólogo de rehabilitar estos casos, por las complicaciones que conlleva el manejo de un paciente epiléptico al momento de realizar un procedimiento quirúrgico de plastia de encías, o la aplicación de prótesis removibles parciales o totales ante la pérdida de piezas, tratamientos que son contraindicaciones absolutas, del mismo modo que el uso de implantes.

Por tanto, estas lesiones llevarían en forma definitiva a la limitación funcional oral de pacientes con esta enfermedad, por lo que se ha considerado necesaria realizar una evaluación y verificación de los factores hasta ahora estudiados, insertando otras variables que acompañan el proceso hiperplásico gingival como son la inflamación y elevación glucémica postinflamatoria, así como la disfunción temporomandibular por alteraciones de la oclusión resultantes del cuadro base.

La intención del estudio fue prever de manera temprana el agrandamiento gingival, delimitando los grupos de riesgo, así como las probabilidades de lesión en pacientes con la enfermedad, con una fiabilidad mayor al 50%, lo que permitiría tomar decisiones adecuadas, antes de que ocurra la enfermedad, orientando a los pacientes y a profesionales odontólogos y médicos sobre los riesgo en el tiempo de uso, dosis y edad de los pacientes, así como de otros factores que puedan intervenir en la aparición de un disturbio limitante en estos enfermos.

MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

La presente investigación es de tipo aplicativo, transversal, no interventivo.

PERIODO DE ESTUDIO

Noviembre 2018 a junio 2019

UNIVERSO DE ESTUDIO

El universo de estudio son todos los pacientes epilépticos con y sin hipertrofia gingival que acuden a La Liga de Lucha contra la Epilepsia del Servicio de Neurología del Hospital de Clínicas Universitario de la Ciudad de La Paz, Hospital Boliviano Holandés y Hospital del Norte.

MUESTRA

Se utilizó la totalidad de la base de datos de los pacientes que corresponde a 237 registros. El estudio se realizó con Z alfa de 1,96, con 95% de nivel de confianza.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluirán:

- Todos los pacientes epilépticos que reciben tratamiento anticonvulsivante más de 3 meses con y sin hipertrofia gingival de cualquier grado.

Se excluirán:

- Pacientes con epilepsia que reciben anticonvulsivantes menos de 3 meses en forma consecutiva.
- Pacientes en estado crítico de enfermedad.
- Pacientes que no tengan dientes con erupción normal.
- Pacientes que reciban nifedipina, ciclosporina, diltiazem o verapamilo.
- Mujeres gestantes.
- Portadores de prótesis dentarias.
- Pacientes con diabetes mellitus
- Pacientes con leucemia o infecciones de cualquier tipo

INSTRUMENTOS

Se utilizó la base de datos de pacientes con epilepsia con y sin hipertrofia gingival de cualquier grado.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Fuente de información terciaria, al tratarse de bases de datos obtenidas por investigadores del IIDFO.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó de la siguiente manera:

1) Análisis de regresión logística binaria: Se utilizó la variable dicotomizada hiperplasia gingival como variable dependiente, en la cual se realizó:

a) Resumen del análisis bivariado, con variables que no se encuentren en la ecuación, identificando de este modo las variables con p mayor 5% y descartándolas como variables de causalidad.

b) Identificación de variables causales, en las cuales se identificó el factor B para creación del modelo predictivo, así como la significancia de p y la constante de análisis.

c) Creación del modelo predictivo.

2) Modelamiento de asociación de variables de estudio, con el fin de establecer el porcentaje de

certeza de asociación de las variables de estudio, utilizando el software SPSS v.23, con redes neuronales de base radial, con función de activación de variables de estudio y creación de capas ocultas con softmax, obteniendo dos capas de salida al utilizar las variables dicotomizadas de agrandamiento gingival, obteniéndose el resumen de modelo con los grupos de entrenamiento y prueba de la prueba.

3) Con el software Rapid Miner 8.2, se estableció el árbol de decisión en casos de hiperplasia gingival de acuerdo al grado de esta.

RESULTADOS

Los resultados se expresan de la siguiente manera:

a) Resumen de análisis bivariado

Las variables no están en la ecuación					
			Puntuación	gl	Sig.
Paso 0	Variables	Sexo(1)	,919	1	,338
		Dosis2	3,811	1	,051
		Cepillado(1)	,234	1	,629
		Usioantisep(1)	,011	1	,916
		Disfunción ATM (1)	3,000	1	,083
		Alteración oclusión	,878	2	,645
		Alteración oclusión(1)	,870	1	,351
		Alteración oclusión(2)	,000	1	,984
		leucocitosis(1)	1,463	1	,226
		Edad1	1,439	1	,230
		dosis1	,744	1	,388
		tiempodeuso1	,044	1	,834
		glucemia1	3,941	1	,047

	Estadísticos globales	16,047	12	,189

Fuente: Elaboración propia

b) Variables causales

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp (B)
Paso 1[a]	Sexo(1)	,160	,286	,313	1	,576	1,174
	Dosis2	,461	,246	3,508	1	,050	1,586
	Cepillado(1)	,361	,384	,886	1	,346	1,435
	Usoantisep(1)	,017	,391	,002	1	,965	1,017
	Disfunción ATM(1)	,626	,386	2,624	1	,105	1,870
	Alteración oclusión			,106	2	,948	
	Alteración oclusión(1)	20,025	40192,970	,000	1	1,000	497553002,889
	Alteración oclusión(2)	,113	,347	,106	1	,745	1,120
	leucocitosis(1)	-,439	,290	2,291	1	,130	,645
	Edad1	,172	,120	2,060	1	,151	1,188
	dosis1	,148	,242	,374	1	,541	1,159
	tiempodeuso1	-,077	,167	,210	1	,647	,926
	glucemia1	-,321	,159	4,085	1	,043	,725
	Constante	-1,107	1,090	1,031	1	,310	,331

a. Variables especificadas en el paso 1: Sexo, Dosis2, Cepillado, uso antisep, Disfunción ATM, Alteración oclusión, leucocitosis, Edad1, dosis1, tiempodeuso1, glucemia1.

Fuente: Elaboración Propia

c) Creación del modelo predictivo

$$f(x)= 1/1+e^{-f(x)}$$

f(x) =-1,107+ 0,461 dosis medicamento1+(-0,321) glucemia

Con lo que se concluye que el valor constante de predicción, más el valor b de las personas que usan mayor dosis del medicamento 1 del estudio (difenilhidantoína)- el factor B de sujetos con mayor glucemia, condicionan a los epilépticos a tener hiperplasia gingival.

Una vez creado el modelo predictivo se plantea una función de análisis de datos con el programa SPSS v.23 realizando **redes neuronales de Base radia**l, donde se utiliza al agrandamiento gingival dicotomizado de pacientes epilépticos con variables numéricas y categóricas dicotomizadas.

Resumen de procesamiento de casos			
		N	Porcentaje
Ejemplo	**Entrenamiento**	**163**	**68,8%**
	Pruebas	**74**	**31,2%**
Válido		237	100,0%
Excluido		0	
Total		237	

Fuente: Elaboración propia

El procesamiento de información utilizó 163 pacientes para entrenamiento del modelamiento y 74 como prueba de este:

INFORMACIÓN DE RED			
Capa de entrada	Factores	1	Uso de antiséptico oral
		2	Anticonvulsivante1
		3	Cepillado
		4	Disfunción ATM
		5	Alteración oclusión
		6	Leucocitosis
	Covariables	1	Dosis primer medicamento (agrupado)
		2	glucemia (agrupado)

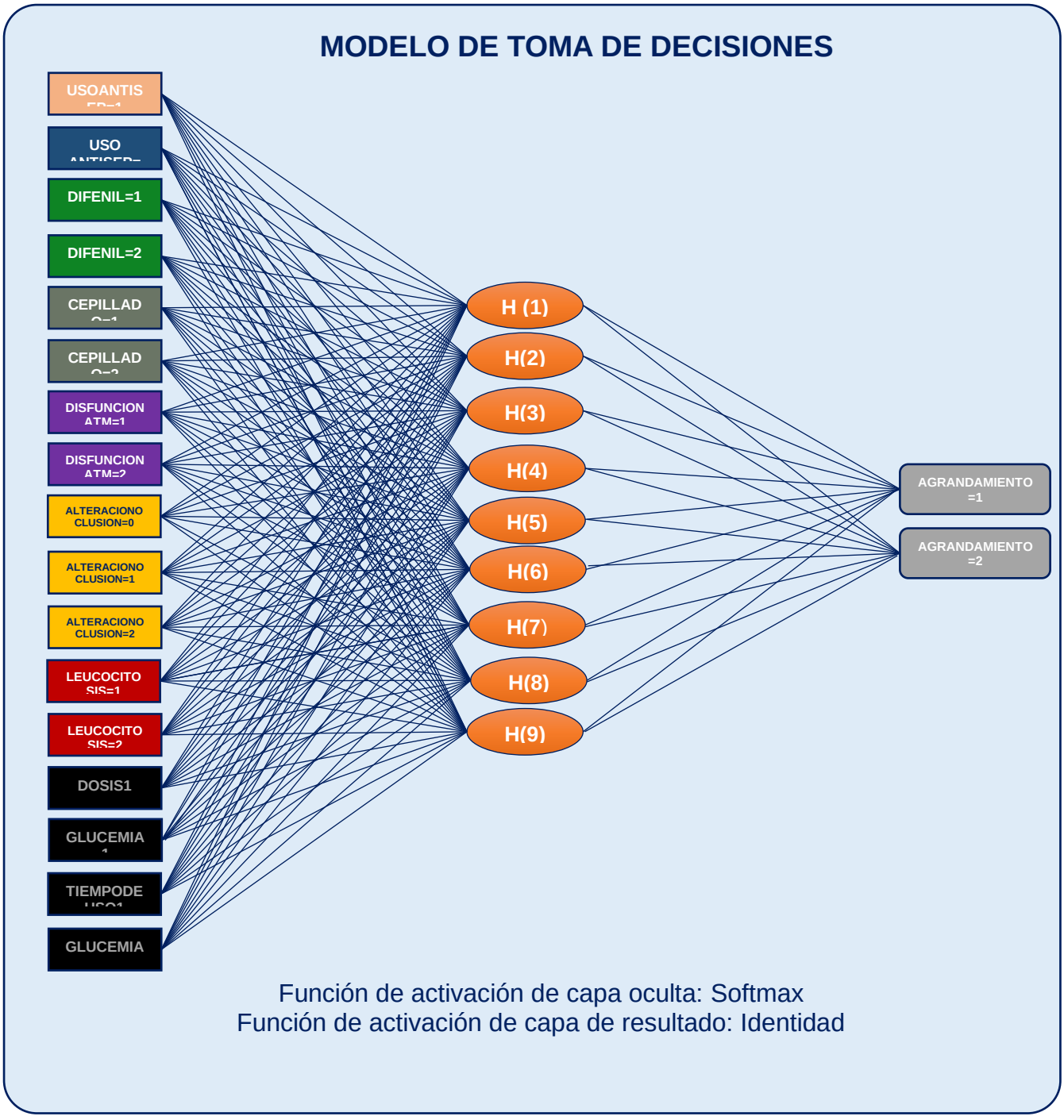
		3	Tiempo de uso (agrupado)
		4	glucemia
	Número de unidades		17
	Método de cambio de escala para las covariables		Estandarizados
Capa oculta	Número de unidades		9ª
	Función de activación		Softmax
Capa de salida	Variables dependientes	1	Agrandamiento gingival
	Número de unidades		2
	Función de activación		Identidad
	Función de error		Suma de cuadrados
Determinado por el criterio de datos de prueba: El "mejor" número de unidades ocultas es el que produce el error menor en los datos de prueba.			

Fuente: Elaboración Propia

Se utilizaron 6 capas de entrada y 4 covariables, mismas que fueron estandarizadas por el sistema. La función de activación fue la de softmax o función exponencial normalizada, que generaliza la función logística. Es empleada para lograr la compresión de un vector K-dimensional, en valores reales en el rango [0, 1].

En teoría de la probabilidad, la salida de la función softmax puede ser utilizada para representar una distribución categórica – la distribución de probabilidad sobre K diferentes posibles salidas.

La función softmax es empleada en varios métodos de clasificación multiclase tales como Regresión Logística Multinomial, análisis discriminante lineal multiclase, clasificadores Bayesianos ingenuos (naive Bayes), y Redes Neuronales Artificiales, habiendo sido utilizada por la autora con esta última función.


MODELO DE TOMA DE DECISIONES
USOANTIS
USO
DIFENIL=1
DIFENIL=2
CEPILLAD
CEPILLAD
DISFUNCION ATM=1
DISFUNCION ATM=2
ALTERACIONO CLUSION=0
ALTERACIONO CLUSION=1
ALTERACIONO CLUSION=2
LEUCOCITO SIS=1
LEUCOCITO SIS=2
DOSIS1
GLUCEMIA
TIEMPODE
GLUCEMIA
H (1)
H(2)
H(3)
H(4)
H(5)
H(6)
H(7)
H(8)
H(9)
AGRANDAMIENTO =1
AGRANDAMIENTO =2
Función de activación de capa oculta: Softmax
Función de activación de capa de resultado: Identidad

Las redes neuronales crearon las sinapsis correspondientes con las variables de estudio, mostrando un porcentaje similar de entrenamiento y prueba, con 35% de pronóstico incorrecto con el uso de estas variables.

RESUMEN DEL MODELO		
Entrenamiento	Error de suma de cuadrados	37,114
	Porcentaje de pronósticos incorrectos	38,7%
	Tiempo de preparación	0:00:00,22
Pruebas	Error de suma de cuadrados	17,939[a]
	Porcentaje de pronósticos incorrectos	35,1%
Variable dependiente: Agrandamiento gingival		
a. El número de unidades ocultas se determina por el criterio de los datos de prueba: El "mejor" número de unidades ocultas es la que produce el menor error en los datos de prueba.		

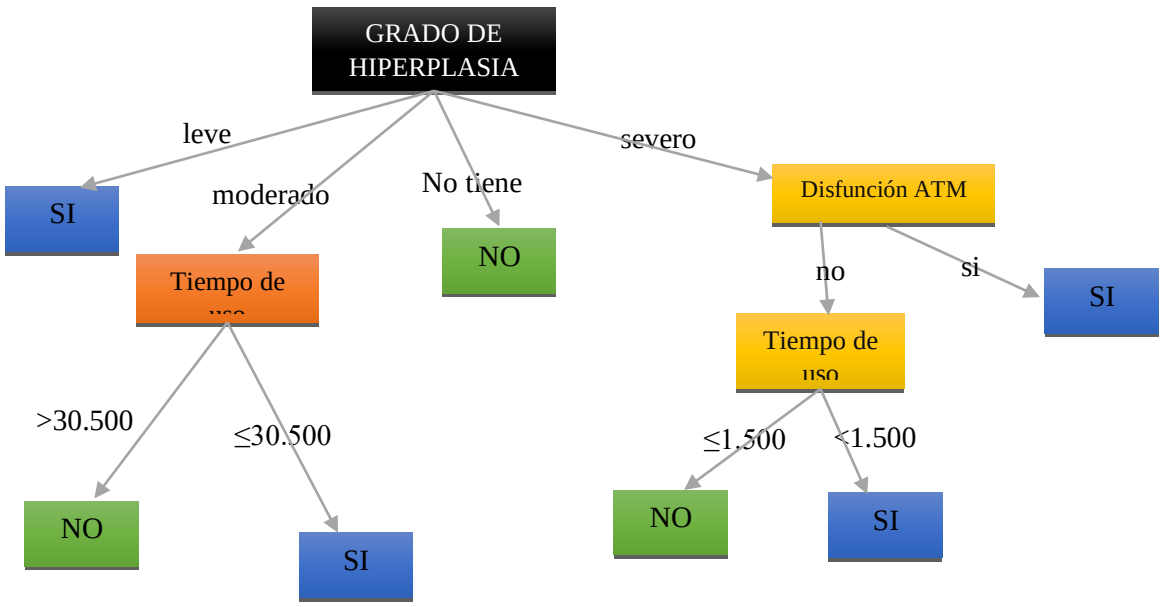
Fuente: Elaboración Propia

Clasificación				
Ejemplo	Observado	Pronosticado		
		SI	NO	Porcentaje correcto
Entrenamiento	SI	32	42	43,2%
	NO	21	68	76,4%
	Porcentaje global	32,5%	67,5%	61,3%
Pruebas	SI	20	16	55,6%
	NO	10	28	73,7%
	Porcentaje global	40,5%	59,5%	64,9%
Variable dependiente: Agrandamiento gingival				

Fuente: Elaboración Propia

Un 64% de pronósticos son certeros en el diagnóstico de hiperplasia gingival, de los cuales el 55% de epilépticos con los factores de estudio desarrollará hiperplasia, mientras que el 73,7% no desarrollará hiperplasia con las variables estudiadas.

Con estos datos se somete a software Rapid Miner para la realización de árbol de toma de decisiones con los siguientes resultados.



DISCUSIÓN

Entendemos que el estudio se realizó con un alto nivel de análisis estadístico, pero sugerimos iniciar estudios específicos de fármacos antiepilépticos en relación a la hiperplasia gingival con el fin de eliminar este efecto deformante en el área estomatognática; puesto que el resultado de este estudio indica que probablemente modificando la dosis o el tipo de fármaco se pueda disminuir el grado de hiperplasia gingival mas no así eliminarla.

CONCLUSIONES

En el estudio se concluyó que el grado de hiperplasia gingival moderado se presentará en personas con más de 30 años de uso del medicamento 1. difenilhidantoína, mientras que el severo se asocia a disfunción temporomandibular con un tiempo de uso mayor a 1,5 años.

Al encontrarse una fiabilidad del estudio mayor al 50%, se acepta la hipótesis del investigador como cierta, descartando algunos factores que intervengan en la producción de hiperplasia gingival, como son los hábitos higiénicos, la leucocitosis y el uso de carbamazepina por tiempos cortos y dosis convencionales.

AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento a la Directora del Instituto de Investigación y Desarrollo de la Facultad de Odontología de la Universidad Mayor de San Andrés Dra. Gladys Bustamante Cabrera PhD. quien con admirable conocimiento inspira superación en el ámbito académico y que sin mezquindad incentiva a la juventud universitaria; haciéndonos entender que somos dueños de nuestro destino y que somos nosotros quienes trazamos nuestros propios límites.

Gracias doctora, es una mujer admirable, excepcional docente además de ser un ejemplo de persona, logró que yo pueda contemplar mi vida desde otra perspectiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Cañas L., Pardo M., & Arboleda S. Agrandamiento gingival inducido por medicamentos. Reporte de un caso clínico. (2017). *Univ. Odontol*, *36*(77). Recuperado de file:///C:/Users/pc/Downloads/20941-Article%20Text-80126-1-10-20180121.pdf

OMS/OPS. Informe sobre epilepsia en Latinoamérica. (2014). AG Publicidad. Recuperado de http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2008/Informe_sobre_epilepsia.pdf

Correo del Sur. Epilepsia afecta a diez personas de cada mil. (2016). Recuperado de http://correodelsur.com/local/20160707_epilepsia-afecta-a-diez-personas-de-cada-1000.html

Cassab S. Una mirada a la epilepsia. (2016). Recuperado de http://www.lostiempos.com/oh/tendencias/20161112/mirada-epilepsia (Centro Andaluz de Información de Medicamentos), C. (s. f.). Hiperplasia gingival por medicamentos. *SEMERGEN - Medicina de familia*, 273-275. https://doi.org/10.1016/S1138-3593(07)73892-3

Chale, A.R. *Tratamiento del agrandamiento gingival por reacción medicamentosa*. (2017). Universidad Mayor de San Marcos. Recuperado de http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/5818/Chale_ya.pdf?sequence=2&isAllowed=

Zeròn, A., & Sautto,M. Agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos. Una visión genómica y genética (2016).. Revisión de literatura. *Revista Mexicana de Periodontología*, *7*(1), 25-35.

Revisión sistemática de estudios sobre la epilepsia en América Latina. (2006). *Revista Panamericana de Salud Pública*, *19*(1), 56-56. https://doi.org/10.1590/S1020-49892006000100011

Consenso Colombiano de epilepsia. (2006). *Acta neurológica Colombiana*, *22*(1:1), 365-384.

Vásquez, A. G. R., García, L. K. F., & Trochez, E. H. V. (2018). Prevalencia de agrandamiento y retracción gingival en pacientes con tratamiento de ortodoncia. *Portal de la Ciencia*, *13*(0), 21-31. https://doi.org/10.5377/pc.v13i0.5918

Rivarola-Céspedes R. Artículo: «Agrandamientos gingivales inducidos por fármacos». (2012). *Fundación Juan José Carrar0*, (36). Recuperado de http://www.fundacioncarraro.org/revista-2012-n36-art3.php

Morales, A., Hallal, Y., Quintero F.., & Rondón, I. Epilepsia y sus implicaciones en el campo odontológico. (2014). Artículo de revisión. *Acta Bioclínica*.

OMS | Epilepsia. (2015.). Recuperado 24 de mayo de 2017, de http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/

Herranz J.L. Farmacología en epilepsia. ¿Hacia dónde vamos? (2004). *Revista neurología*, *2*(38), 167-172.

Julia-Rovira, C, Orozco-Páez, J., & Diaz-Caballero, A. Tratamiento de agrandamiento gingival inducido por fenitoína asociado a placa bacteriana. (2011). Recuperado 24 de mayo de 2017, de http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=76677&id_seccion=2054&id_ejemplar=7624&id_revista=127

Livingston, S., & Livingston, H. L. Diphenylhydantoin Gingival Hyperplasia. (1969). *American Journal of Diseases of Children*, *117*(3), 265-270. https://doi.org/10.1001/archpedi.1969.02100030267002