

# Úlceras orales



Antonio Bascones Martínez<sup>a</sup>, Elena Figuro Ruiz<sup>b</sup> y Germán Carlos Esparza Gómez<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Catedrático de Medicina Bucal y Periodoncia.

<sup>b</sup>Licenciada en Odontología.

<sup>c</sup>Profesor titular. Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial (Estomatología III). Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Las úlceras orales representan un proceso patológico frecuente de la cavidad bucal. En general, cursan con dolor como principal característica. Hay diferentes formas de clasificarlas, pero la más aceptada las divide en agudas, es decir, las de instauración brusca y corta duración, y crónicas, de instauración insidiosa y larga duración. Entre las principales úlceras orales de presentación aguda se encuentran las úlceras traumáticas, la estomatitis aftosa recurrente, las infecciones virales y bacterianas y la sialometaplasia necrosante. Dentro de los procesos que cursan con la aparición de úlceras orales crónicas se encuentran el liquen plano erosivo, el carcinoma oral de células escamosas, el penfigoide de las mucosas, el pénfigo vulgar y las úlceras orales asociadas con la ingesta de fármacos. La realización de un correcto diagnóstico diferencial es fundamental para poder establecer el protocolo terapéutico adecuado en cada caso.

*Palabras clave:* Úlceras orales. Estomatitis aftosa. Gingivitis ulcerativa necrosante. Sialometaplasia necrosante. Liquen plano oral. Cáncer oral. Penfigoide mucoso. Pénfigo.

## Oral ulcers

Ulcers commonly occur in the oral cavity, their main symptom being pain. There are different ways to classify oral ulcers. The most widely accepted form divides them into acute ulcers –sudden onset and short lasting– and chronic ulcers –insidious onset and long lasting–. Commonest acute oral ulcers include traumatic ulcer, recurrent aphthous stomatitis, viral and bacterial infections and necrotizing sialometaplasia. On the other hand, oral lichen planus, oral cancer, benign mucous membrane pemphigoid, pemphigus and drug-induced ulcers belong to the group of chronic oral ulcers. It is very important to make a proper differential diagnosis in order to establish the appropriate treatment for each pathology.

*Key words:* Oral ulcer. Aphthous stomatitis. Necrotizing ulcerative gingivitis. Necrotizing sialometaplasia. Oral lichen planus. Oral cancer. Benign mucous membrane pemphigoid. Pemphigus.

Una úlcera es una lesión elemental en la que hay una pérdida de sustancia que afecta tanto al epitelio como al tejido conectivo subyacente<sup>1-3</sup>.

Las úlceras pueden ser primarias, cuando no están precedidas por otra lesión previa, o secundarias a la rotura de una ampolla o una vesícula.

En general, las úlceras orales cursan con dolor como principal característica. Una vez que se forma una úlcera va a estar sujeta a un proceso continuo de irritación debido a la acción de la saliva y de la microflora oral. Esto favorece que una lesión inflamatoria aguda se cronifique<sup>3</sup>.

Las úlceras orales se clasifican en agudas, es decir, aquellas de instauración brusca y corta duración; y crónicas, de instauración insidiosa y larga duración<sup>3</sup> (tabla 1).

Correspondencia: Dr. A. Bascones Martínez.  
Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid (UCM).  
Plaza Ramón y Cajal, s/n. 28040. Madrid. España.  
Correo electrónico: antbasco@odon.ucm.es

Recibido el 26-1-2005; aceptado para su publicación el 28-2-2005.

## Úlceras orales agudas

### Úlceras traumáticas

Las úlceras traumáticas son una de las lesiones más frecuentes en los tejidos blandos bucales. Se consideran traumáticas porque están producidas por una irritación mecánica, química, eléctrica o térmica, cuya principal característica es la presencia de una relación causa-efecto<sup>2,3</sup>.

Suelen cursar como episodios de corta duración, dolorosos y que pueden recurrir si el agente que los ocasiona no se elimina.

Las úlceras por mordeduras accidentales son frecuentes tras la realización de técnicas anestésicas locales en niños. Suelen aparecer en la mucosa vestibular, en el labio inferior o en la lengua<sup>2</sup>.

Un diente roto o con un borde cortante puede provocar una úlcera en la que el agente causal es fácilmente identificable<sup>4</sup>. Las úlceras provocadas por decúbito de las prótesis se caracterizan por la aparición de un dolor agudo de intensidad moderada, con la presencia de un área central blanco-amarillenta, de aspecto limpio y no hemorrágico con un halo eritematoso<sup>3</sup>. Asimismo, pueden aparecer por la colocación de una radiografía intrabucal al día siguiente de realizar la exploración (fig. 1).

La irritación química también es capaz de producir ulceraciones por la exposición a sustancias ácidas o básicas. También la aplicación local de antiinflamatorios no esteroideos, como la aspirina, puede producir una ulceración en la mucosa oral<sup>2</sup>.

Se han descrito varios casos de úlceras orales provocadas por el empleo inadecuado de productos para la higiene de las prótesis removibles (pastillas limpiadoras). La liberación de peróxido de hidrógeno en las zonas de aplicación conlleva la destrucción tisular a través de un mecanismo de necrosis licuefactiva<sup>5</sup>.

Las quemaduras eléctricas en la cavidad oral representan el 2,2% de todas las quemaduras de este tipo. Suelen ocurrir en niños, al chupar o masticar un cable eléctrico activo. Las

TABLA 1

### Clasificación de las úlceras orales según su forma de presentación

Úlceras orales agudas
Úlcera traumática
Estomatitis aftosa recurrente
Infecciones virales
Infecciones bacterianas
Sialometaplasia necrosante
Úlceras orales crónicas
Liquen plano erosivo
Úlceras asociadas a la ingesta de fármacos
Carcinoma de células escamosas
Penfigoide mucoso
Pénfigo vulgar
Gingivitis descamativa

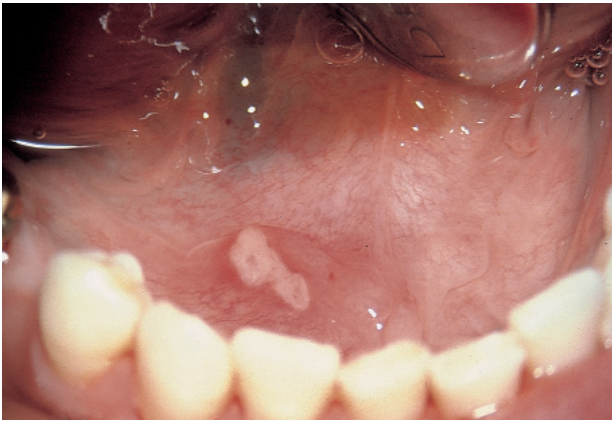


Fig. 1. Úlcera traumática del suelo de la boca originada por la colocación de una radiografía intrabucal.



Fig. 2. Estomatitis aftosa recurrente (forma menor) en la mucosa labial inferior.

localizaciones más habituales son los labios y las zonas anteriores de la boca<sup>6</sup>.

Las quemaduras térmicas suelen aparecer en la lengua o el paladar asociadas con la ingesta de alimentos retentivos muy calientes que se pueden adherir a la superficie mucosa<sup>2,7</sup>.

Las úlceras autoinducidas se pueden apreciar en niños o en pacientes con alteraciones psicológicas que pellizcan su encía de forma repetitiva con las uñas o con otros objetos<sup>2</sup>.

#### *Estomatitis aftosa recurrente*

La estomatitis aftosa recurrente (EAR), o recidivante, es una enfermedad crónica de carácter inflamatorio, caracterizada por la aparición de una o varias úlceras (aftas) en la mucosa oral, generalmente en zonas no queratinizadas, de histología inespecífica, que persisten durante días o semanas provocando dolor, y recurren después de períodos de remisión muy variables<sup>8,9</sup>.

Se considera que es la enfermedad que con más frecuencia afecta a la mucosa oral, exceptuando la gingivitis por placa, aunque su prevalencia varía mucho según las poblaciones estudiadas (5-66%)<sup>8-10</sup>. La edad típica de aparición es la segunda década de la vida, especialmente en estudiantes de alto nivel socioeconómico<sup>11</sup>.

La importancia de su conocimiento radica en su elevada prevalencia, el malestar que produce en los pacientes y la ausencia de una terapéutica eficaz que logre resolver el problema<sup>3,8,9</sup>.

#### *Formas clínicas*

Las lesiones de aftas se caracterizan por la aparición, con carácter recurrente, de una o varias úlceras en la mucosa oral, que generalmente se asocian con dolor. En la bibliografía científica actual hay consenso sobre la existencia de tres formas clínicas basadas fundamentalmente en el tamaño de las lesiones<sup>2,3,8,9,11-13</sup>:

**1. Forma menor.** Es la forma más frecuente de la enfermedad, que afecta aproximadamente al 80% de los pacientes con EAR. Se caracteriza por la aparición de una o varias úlceras redondeadas u ovaladas, poco profundas, menores de 5 mm de diámetro, cubiertas por una pseudomembrana blanquecino-grisácea debida a la necrosis, y rodeadas de un halo eritematoso ligeramente elevado. La localización más frecuente es la mucosa oral no queratinizada, que comprende la mucosa labial, los fondos de vestíbulo, la mu-



Fig. 3. Periadentitis mucosa necrótica recidivante de Sutton (forma mayor de estomatitis aftosa recurrente) en la mucosa yugal.

cosa yugal, el suelo de la boca, y la punta y los bordes laterales de la lengua. Las lesiones se curan en un período de 6-14 días sin dejar ninguna secuela. La frecuencia de las recurrencias es muy variable según los distintos pacientes, pero en general aparecen cada 3 o 4 meses (fig. 2).

**2. Forma mayor.** También se conoce como periadenitis mucosa necrótica recurrente o enfermedad de Sutton. Afecta aproximadamente al 10% de los pacientes con EAR. Se caracteriza por la presencia de úlceras de apariencia similar a las de la forma menor pero mayores de 1 cm de diámetro. Tienen especial predilección por la mucosa labial, el paladar blando y el istmo de las fauces. Cursan con dolor intenso, que suele acompañarse de disfagia o disfonía, e incluso de pérdida de peso debida a la dificultad para alimentarse. Las úlceras pueden persistir durante un período de 6 semanas y, en ocasiones, al resolverse dejan cicatrices (fig. 3).

**3. Forma herpetiforme.** Es la variedad menos común. Recibe su nombre debido a la semejanza que presenta con las lesiones intraorales causadas por el virus del herpes simple. Se caracteriza por la presencia de numerosas úlceras (desde 10 hasta 100), de pequeño tamaño (1-3 mm), muy dolorosas, en cualquier localización de la cavidad oral, y que tienden a coalescer formando úlceras irregulares de mayor tamaño. Suelen resolverse sin dejar cicatriz en un período de entre 7-10 días. Parecen ser más predominantes en el sexo femenino y tienden a aparecer a una edad más tardía que otros tipos de EAR (fig. 4).



Fig. 4. Estomatitis aftosa recurrente (forma herpetiforme) en la cara ventral de la mucosa lingual.

Lesiones semejantes a las de la EAR pueden presentarse en el síndrome de Behçet (junto con otras manifestaciones mucocutáneas, articulares, neurológicas, urogenitales, vasculares, intestinales o pulmonares)<sup>13-16</sup>, la neutropenia cíclica, el síndrome FAPA (fiebre periódica, aftas, faringitis y adenitis cervical), el síndrome MAGIC (úlceras orales, genitales y policondritis)<sup>17</sup>, el síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica aguda febril)<sup>18</sup> y la enfermedad celíaca.

#### Etiopatogenia

Se han propuesto numerosos factores etiológicos para la EAR, pero la causa exacta sigue siendo desconocida. De este modo, se considera que la etiología de la enfermedad es multifactorial. Ciertos factores predisponentes pueden favorecer la aparición de las lesiones; entre ellos se encuentran los siguientes:

- Factores genéticos. Parece que la EAR tiene tendencia a agruparse en determinadas líneas familiares, por lo que parece probable su asociación con ciertos antígenos de histocompatibilidad<sup>8,9,19</sup>.
- Factores infecciosos. Se ha involucrado a ciertas bacterias (estreptococos o *Helicobacter pylori*)<sup>20-24</sup> y virus (virus del herpes simple tipo 1, virus de la varicela zoster, citomegalovirus)<sup>25-28</sup> en la patogenia de la EAR; sin embargo, aún son necesarias futuras investigaciones para dilucidar su papel exacto.
- Factores inmunológicos. Hay evidencias de que los pacientes con EAR presentan cierto desequilibrio en las poblaciones linfocitarias. Entre las causas de EAR podemos mencionar la vasculitis por inmunocomplejos y la detección de ciertas moléculas de adhesión celular, como VCAM-1, E-selectina, ICAM-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).
- Factores locales. Numerosos estudios han observado la baja incidencia de EAR en fumadores. Es posible que el tabaco pueda aumentar la queratinización de la mucosa y hacerla menos susceptible a la ulceración y a la penetración bacteriana<sup>8,9,32</sup>.
- Entre los factores sistémicos involucrados se encuentran los déficit de minerales y vitaminas (hierro, ácido fólico, cinc, vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>)<sup>33</sup>, ciertas enfermedades intestinales como la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, la hipersensibilidad a ciertos alimentos<sup>34</sup>, las variaciones en los valores hormonales y el estrés.

#### Tratamiento

El tratamiento de la EAR se dirige a lograr 4 objetivos primordiales: a) promover la curación de la úlcera y reducir su

duración; b) calmar el dolor, para reducir la morbilidad y potenciar la función; c) favorecer la nutrición del paciente, para asegurar una adecuada ingesta de alimentos, y d) controlar la enfermedad, previniendo las recurrencias o reduciendo su frecuencia<sup>12</sup>.

Sin embargo, debido a que se desconoce el mecanismo etiopatogénico exacto de la EAR, ésta carece de terapéutica específica<sup>11</sup>.

Antes de iniciar el tratamiento hay que realizar una historia clínica y una exploración exhaustivas, así como las pruebas complementarias que se consideren oportunas, descartando cualquier asociación con enfermedades sistémicas<sup>35</sup>.

Para las aftas menores con brotes esporádicos se recomienda emplear corticoides de aplicación tópica de baja potencia<sup>35</sup>:

- Lesiones limitadas a localizaciones precisas: acetónido de triamcinolona al 0,1% en orabase, 3 veces al día, después de las comidas.
- Lesiones múltiples y dispersas: Acetónido de triamcinolona al 0,1% en solución acuosa.

En casos de aftas menores muy frecuentes, aftas mayores y herpetiformes el tratamiento es el siguiente<sup>35</sup>:

- Propionato de clobetasol al 0,025% o acetónido de fluocinolona al 0,1%, en orabase o en solución acuosa, 3 veces al día.
- Si con la pauta anterior no se observa mejoría, hay que administrar prednisona 40-60 mg/día, 1 sola dosis por la mañana durante la primera semana, disminuyendo la dosis a la mitad la segunda semana.
- Lesiones aisladas y grandes: infiltraciones perilesionales con corticoides (preparados depot de valerato de betametasona o acetónido de triamcinolona), una inyección semanal mientras duren las lesiones.

En los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se aplica el siguiente tratamiento<sup>35</sup>:

- Talidomida: 100-300 mg/día durante el brote y 50-100 mg/día como mantenimiento<sup>36-38</sup>.

Se han probado otros fármacos, como pentoxifilina<sup>39,41</sup>, amlexanos, colchicina y ciclosporina, que han demostrado su eficacia en estudios clínicos<sup>12</sup>.

#### Infecciones virales

##### Virus del herpes simple

El virus del herpes simple (VHS) es un patógeno humano común que posee dos serotipos: el tipo 1 afecta fundamentalmente a la cavidad oral, mientras que el tipo 2 se encuentra más relacionado con las infecciones genitales. El contagio se produce por contacto directo<sup>42</sup>.

Las manifestaciones clínicas varían en función de si la infección es primaria o secundaria, así como de la localización anatómica.

La infección primaria puede cursar de forma subclínica, identificada sólo por la seroconversión o por la aparición de recurrencias posteriores, o bien puede presentarse de una forma aguda, conocida como gingivostomatitis herpética primaria. Los pacientes, generalmente niños menores de 4 años, presentan una serie de signos y síntomas prodrómicos caracterizados por malestar, artralgias, cefalea, eritema faríngeo, fiebre y adenopatías regionales. A los 3-5 días aparece una gingivitis, con las encías enrojecidas, tumefactas y hemorrágicas, y odinofagia<sup>43</sup>. Después del segundo o tercer

día aparecen en los labios, la lengua, la mucosa yugal, el paladar y la faringe múltiples vesículas de 1-2 mm de diámetro que rápidamente se rompen formando úlceras dolorosas, poco profundas que tienden a coalescer<sup>2,42</sup>. Remiten espontáneamente sin dejar secuelas en un período de 8-10 días. Se han descrito casos de primoinfección en los pacientes ancianos, en quienes el diagnóstico debe ser realizado con cautela<sup>42,43</sup>.

Una vez adquirido, el VHS permanece latente en los ganglios sensoriales hasta su posterior reactivación. Estas recurrencias pueden manifestarse como dos entidades en función de su localización. La forma más común de infección recurrente es el herpes simple labial, que se caracteriza por la formación de vesículas en el labio y en el vermillón.

La segunda forma de presentación, el herpes recurrente intraoral, cursa en la mayor parte de las ocasiones de forma asintomática pero, en ciertas ocasiones, se manifiesta clínicamente por la aparición de múltiples vesículas que evolucionan a úlceras en zonas de mucosa queratinizada: encía insertada y paladar duro. Es un proceso autolimitado de 7-10 días de duración. Es fundamental hacer un correcto diagnóstico diferencial entre estas úlceras y las que aparecen en la estomatitis aftosa recurrente<sup>2,44</sup> (tabla 2).

#### Virus de la varicela zoster

El virus de la varicela zoster (VVZ) puede afectar a la mucosa oral de dos formas diferentes. La primera en aparecer es la primoinfección, conocida con el nombre de varicela. Cursa con úlceras vesiculares poco profundas en la mucosa oral acompañadas por vesículas cutáneas. Generalmente, ocurre en la infancia o en la adolescencia temprana.

El VVZ permanece acantonado en el tejido neural y su reactivación produce la infección por herpes zoster. Se caracteriza por una erupción cutánea siguiendo el dermatomo correspondiente al nervio afectado. Las lesiones son unilaterales y van precedidas por dolor y disestesia. Las vesículas orales localizadas en el paladar, la mucosa bucal, la lengua o la faringe se erosionan rápidamente dando lugar a la formación de úlceras<sup>2</sup>.

#### Virus Coxsackie

El virus Coxsackie es el responsable de la enfermedad conocida con el nombre de enfermedad mano-pie-boca. Suele presentarse de forma epidémica en niños de temprana edad. En la boca se caracteriza por la aparición de vesículas sobre una base eritematosa, que tienden a ulcerarse. Aunque pueden localizarse en toda la boca, se centran especialmente en el paladar, la lengua y la mucosa vestibular. Estas lesiones aparecen también en las superficies cutáneas de los pies y las manos<sup>2</sup>.

La herpangina también está causada por el virus Coxsackie. En este caso las vesículas y posteriores úlceras se limitan al paladar blando y la faringe, sin manifestaciones cutáneas<sup>2</sup>.

#### Virus de Epstein-Barr

La infección por el virus de Epstein-Barr es frecuentemente subclínica, pero en ocasiones puede producir un síndrome febril asociado con la presencia de úlceras orales y en la orofaringe posterior. Es la enfermedad conocida como mononucleosis infecciosa. La afección sistémica conlleva la presencia de fatiga, adenopatías y alteración de la función hepática<sup>2</sup>.

#### Virus de la inmunodeficiencia humana

Las manifestaciones orales de la infección del VIH son, en ocasiones, el primer signo de la enfermedad. Si bien el

TABLA 2

#### Diagnóstico diferencial entre las úlceras orales de EAR y VHS

	EAR	VHS
Localización	Mucosa no queratinizada	Mucosa queratinizada
Frecuencia	Común	Poco frecuente
Dolor	Dolor persistente	Dolor moderado
Morfología	Variable	Arracimadas
Tamaño	Mayores que las del VHS	Pequeñas
Fase de vesícula	No	Inicial

Tomado de Bruce y Rogers<sup>2</sup>. EAR: estomatitis aftosa recurrente; VHS: virus del herpes simple.

tiempo que transcurre entre la infección por el VIH y la aparición de las lesiones orales es variable, su prevalencia aumenta cuando se deteriora el estado inmunológico del paciente<sup>45</sup>.

Actualmente las lesiones orales asociadas con la infección por el VIH se ordenan según la clasificación de consenso EEC-Clearinghouse (1993)<sup>45</sup>:

- Grupo 1: lesiones fuertemente asociadas con la infección por el VIH.
- Grupo 2: lesiones menos comúnmente asociadas con la infección por el VIH.
- Grupo 3: lesiones posiblemente asociadas con la infección por el VIH.

Las infecciones que se encuentran en los grupos 2 y 3 suelen estar producidas por patógenos oportunistas debido al déficit inmunitario. Cursan con lesiones orales ulceradas y necrosis central, y pueden alcanzar un tamaño grande (4 cm), que en ocasiones llegan a comprometer el hueso. Se localizan generalmente en el paladar duro y la encía<sup>45-48</sup>.

#### Infecciones bacterianas

Hay una serie de bacterias que pueden causar la aparición de diversas úlceras orales:

##### Gingivitis úlcero-necrosante

Es una infección destructiva periodontal de aparición brusca, caracterizada por la aparición de ulceraciones dolorosas en las papilas interdentes, que se van extendiendo a lo largo del margen gingival. Están recubiertas por una pseudomembrana blanco-grisácea. Los pacientes pueden presentar fiebre, malestar y adenopatías asociadas<sup>49,50</sup>.

Aparece en individuos que presentan una serie de factores de riesgo: cansancio, consumo de tabaco, estrés, higiene oral inadecuada, cierto grado de inmunodepresión o malnutrición. Los agentes que se han involucrado en su etiología incluyen los siguientes: *Fusobacterium nucleatum*, *Borrelia vincentii*, *Prevotella intermedia* y *Bacteroides gingivalis*<sup>2,49</sup>.

El tratamiento consiste en el desbridamiento y la irrigación de la zona, así como, en algunas ocasiones, el empleo de antibioterapia sistémica<sup>49,50</sup>.

##### Otras infecciones bacterianas

A lo largo de la historia se han dado con frecuencia una serie de infecciones bacterianas frecuentes que cursaban, entre otros signos, con la formación de úlceras orales. Dentro de ellas se encontraban la sífilis, causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*, la gonorrea, causada por la bacteria gramnegativa *Neisseria gonorrhoea*, la tuberculosis asociada con *Mycobacterium tuberculosis* o la lepra. En la actualidad, la prevalencia de estas lesiones ha descendido tanto que se consideran prácticamente erradicadas en los países desarrollados<sup>1</sup>.

*Sialometaplasia necrosante*

La sialometaplasia necrosante (SN) es un proceso inflamatorio benigno autolimitado que afecta principalmente a las glándulas salivales menores<sup>51</sup>. Su importancia se centra en que su aspecto clínico y algunas de sus características histológicas se asemejan a las de ciertas neoplasias malignas, como el carcinoma adenoideo quístico, el carcinoma mucoepidermoide o el carcinoma de células escamosas, con los que habría que hacer un correcto diagnóstico diferencial<sup>51,52</sup>. Clínicamente, puede presentarse como una úlcera o una tumoración. La primera forma es la más frecuente y se caracteriza por presentar un aspecto crateriforme, de bordes indurados y bien delimitados, localizada preferentemente en el paladar duro, y puede ser bilateral<sup>51</sup>. Suelen tener un diámetro medio de 1,8 cm, y su curación se produce por segunda intención durante un período de 4-10 semanas. Puede acompañarse de fiebre, malestar e incluso parestesias o anestesia de la zona involucrada<sup>52</sup>.

El mecanismo etiopatogénico exacto causante de esta lesión se desconoce, pero la principal hipótesis que se baraja es que una agresión fisicoquímica o biológica sobre los vasos sanguíneos produciría una isquemia y la posterior infartación y necrosis del tejido glandular. Los principales agentes etiológicos relacionados con esta afección incluyen los traumatismos directos locales agudos (como los producidos por la aplicación de la anestesia local), los procedimientos quirúrgicos, el uso de prótesis desadaptadas, los vómitos violentos o provocados (como los descritos en pacientes con bulimia), los procesos infecciosos, las felaciones, la radioterapia, el hábito tabáquico y el consumo de cocaína<sup>51-54</sup>.

**Úlceras crónicas**

*Liquen plano erosivo*

El liquen plano es la enfermedad mucocutánea crónica más frecuente de la cavidad oral. Su prevalencia varía entre el 0,2 y el 4%<sup>55-57</sup>.

En la boca se han descrito dos formas de presentación típicas: el liquen plano reticular y el liquen plano atrófico-erosivo. El liquen plano reticular se caracteriza por la presencia de un conjunto de líneas blanquecinas ligeramente elevadas (estrías de Wickham) que se distribuyen en forma de retículo sobre una mucosa normal o eritematosa. En el liquen plano atrófico-erosivo se observa un adelgazamiento del epitelio, que, en el caso del erosivo, da lugar a la formación de erosiones y úlceras, ya que el epitelio atrófico es muy fino y puede fragmentarse ante mínimos traumatismos. Se suele localizar en las encías, la mucosa yugal y la lengua. La sintomatología puede variar desde un ligero escozor hasta un auténtico dolor<sup>58,59</sup>.

El mecanismo patogénico causante de esta enfermedad se desconoce, aunque se ha sugerido la presencia de un agente de inmunidad celular frente a algún antígeno desconocido localizado en los queratinocitos de la capa basal<sup>60</sup>.

El liquen plano oral puede ser una lesión precancerosa porque produce alteraciones de la mucosa que, con el paso del tiempo, conllevaría una mayor probabilidad de aparición de un carcinoma oral. Por otro lado, el liquen plano oral también puede considerarse como un estado precanceroso, es decir, un estado general del organismo que predisponga a la aparición de neoplasias.

La posible transformación maligna del liquen plano oral es materia de controversia entre los diferentes autores<sup>61-64</sup>. Los estudios publicados muestran un porcentaje de transformación maligna al año que varía entre el 0,4 y el 1,74%<sup>65</sup>. En cualquier caso, es necesario realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes con liquen plano oral.

*Úlceras orales asociadas a la ingesta de fármacos*

Los fármacos asociados con más frecuencia a la aparición de úlceras orales son los antineoplásicos y los antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, según van apareciendo nuevos fármacos en el mercado, la lista de medicamentos con potencial para inducir la aparición de úlceras orales aumenta<sup>2,66-68</sup> (tabla 3).

Las úlceras orales inducidas por fármacos se producen según dos mecanismos diferentes: inmunológico y no inmunológico. Las reacciones asociadas con el primer mecanismo pueden ser, a su vez, de dos tipos: a) basadas en la inmunidad humoral, en la cual el propio fármaco induce una respuesta inmunológica, o b) basadas en la inmunidad celular, en las cuales el efecto citotóxico local se debe a la estimulación de las células T por células presentadoras de antígenos. En el mecanismo no inmunológico, el fármaco estimula directamente a los monocitos o linfocitos para que liberen mediadores citotóxicos<sup>66</sup>.

Las úlceras orales inducidas por fármacos suelen ser generalmente únicas, aisladas, y aparecen en los bordes laterales de la lengua. Pueden estar rodeadas por un halo blanquecino; suelen ser bastante resistentes a los tratamientos convencionales y progresar hasta convertirse en úlceras crónicas<sup>69</sup>.

El eritema exudativo multiforme, también llamado síndrome de Stevens-Johnson, es un tipo de lesión oral inducida por fármacos; aunque puede estar producido por una amplia variedad de ellos, los más habituales son las sulfonamidas. También se le ha atribuido una etiología infecciosa, especialmente el VHS.

Uno de los fármacos que está siendo últimamente más estudiado es el alendronato (Fosamax®), perteneciente a la familia de los difosfonatos, y empleado recientemente para el tratamiento de la osteoporosis y otras enfermedades óseas. Se han descrito varios casos en los que la aparición de úlce-

TABLE 3  
**Fármacos con potencial para causar úlceras orales**

Aparato cardiovascular	Antihipertensivos Captopril o diltiazem Enalapril o hidralazina Nifedipino Propranolol	Antiarrítmicos Disopiramida Quinidina	Anticoagulantes Warfarina
Aparato respiratorio	Terbutalina		
Sistema nervioso	Antiepilépticos Fenitoína Lamotrigina Antipsicótico Clorpromacina	Antidepresivos Fluoxetina Imipramina Venlafaxina Barbitúricos	Benzodiazepinas Alprazolam Clonazepam Neurolepticos Olanzapina Levamisol
Inmunosupresores	Azatioprina Ciclosporina	Citarabina Clorambucilo	
Antineoplásicos	Bleomicina Cisplatino Doxorubicina	Hidroxiurea Melfalán Metotrexato	Mitomicina Vincristina
Antiinfecciosos	Antibióticos Cloranfenicol Eritromicina Estreptomicina Metronidazol Penicilamina Penicilina Sulfonamidas Tetraciclina	Antivirales Ganciclovir Ritonavir Saquinavir Zidovudina	Antifúngicos Fluconazol
Analgésicos	Aspirina Codeína	Ibuprofeno Indometacina	Metamizol Naproxeno
Otros	Alendronato Alopurinol Atorvastatina	Cloroquina Litio Nicorandil Proguanilo	Prometazina Propiltiouracilo Sales de oro

Modificado de Abdollahi y Radiar<sup>66</sup>.

ras orales se encuentra asociada con una incorrecta técnica de administración de este fármaco<sup>70-72</sup>. El procedimiento correcto incluye la ingesta del fármaco con 180-240 ml de agua al levantarse por la mañana, evitando masticar u chupar la pastilla, y manteniéndose en posición erecta durante los siguientes 30 min. El posible mecanismo irritante directo parece ser el responsable de la aparición de los daños en la mucosa.

**Carcinoma oral de células escamosas**

Todas las neoplasias malignas bucales pueden producir en su evolución una ulceración. Las observadas con más frecuencia, por su mayor incidencia, son las debidas al carcinoma de células escamosas (COCE)<sup>1</sup>. El COCE posee diversas formas de presentación que pueden agruparse en 3 grandes grupos: exofíticas, endofíticas y mixtas.

Las formas endofíticas se suelen presentar como una lesión ulcerada y solitaria en la mucosa oral. Según avanzan adquieren un aspecto crateriforme, con una base indurada y bordes evertidos. Puede producirse o no dolor (fig. 5).

Todas las induraciones no dolorosas, de pequeño tamaño, erosiones o máculas, que no se curan tras un período de 15 días después de haber eliminado el posible agente etiológico, deben ser biopsiadas y considerar su posible malignidad. Esto es especialmente importante cuando hay antecedentes de consumo de alcohol y tabaco en el paciente, así como cuando las lesiones se presentan en localizaciones de alto riesgo, como las caras ventral y lateral de la lengua, el suelo de la boca y el paladar blando. En estos casos sólo la biopsia podrá ofrecer un diagnóstico diferencial con el resto de lesiones orales que cursan con la aparición de úlceras<sup>50,73</sup>.

**Penfigoide de las mucosas**

El penfigoide de las mucosas se define como un grupo de enfermedades autoinmunitarias inflamatorias crónicas que cursa con la formación de ampollas subepiteliales. Afecta predominantemente a las membranas mucosas y se caracteriza por un depósito lineal de inmunoglobulina G (IgG), inmunoglobulina A (IgA) o fracción C3 del complemento a lo largo de la membrana basal<sup>74-77</sup>.

Es una enfermedad propia de la edad adulta (media, 60 años). Es más frecuente en mujeres, con una proporción de 2:1 respecto de los varones. No hay predilección racial o geográfica<sup>76</sup>, aunque se ha observado una base inmunoge-



Fig. 5. Carcinoma oral de células escamosas en la cara lateral de la lengua (ulceración exoendofítica).

nética, ya que se ha encontrado una asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA DQB1\*0301<sup>74-76</sup>. La mucosa más frecuentemente afectada suele ser la oral, seguida de la ocular; aunque también se pueden producir lesiones en el esófago, la nasofaringe y la laringe<sup>76</sup>.

Las lesiones de la cavidad bucal suelen preceder a las de la piel y la conjuntiva ocular. Se producen ampollas que rápidamente se desgarran y se transforman en erosiones o úlceras que pueden producir o no cicatrices<sup>76</sup>. Las localizaciones más frecuentes en la cavidad bucal son la encía y el paladar, aunque también pueden aparecer lesiones en la lengua y las mucosas bucal y labial<sup>75</sup>. Con frecuencia se limitan en exclusiva a la encía en forma de gingivitis descamativa crónica, en la que la encía insertada aparece eritematosa, brillante y, a veces, hemorrágica, produciendo molestias e incluso dolor debido a la rotura de las ampollas<sup>74-78</sup>.

En los ojos suele aparecer inflamación conjuntival y erosiones, simbléfaron, entropión, triquiasis, neovascularización corneal y cicatrices, lo que puede provocar la ceguera<sup>75,76,78</sup>. Su etiología es desconocida, pero se sabe que es un proceso de naturaleza autoinmunitaria en el que se producen autoanticuerpos contra componentes de la membrana basal del epitelio, en concreto la lámina lúcida. Los antígenos más importantes incluyen los del penfigoide bulloso 1 y 2, la laminina 5 (epiligrina), la laminina 6, el colágeno tipo VII y la subunidad beta 4 de la integrina<sup>50,74-78</sup>. Parece que los suje-

TABLA 4

**Diagnóstico diferencial de úlceras orales**

Patología	Signos orales	Otros signos
Enfermedad aftosa recurrente	Úlceras únicas o múltiples en la mucosa no queratinizada	Úlceras orofaríngeas o gastrointestinales
Virus del herpes simple	Úlceras únicas o múltiples en la mucosa queratinizada	Precedidas por fiebre y vesículas
Virus varicela zoster	Úlceras intra y extraorales Distribución unilateral	Pródromos: dolor y quemazón Puede causar cicatrices y neuralgia
Herpangina	Úlceras múltiples en el paladar duro, el blando y la orofaringe	Fiebre y malestar
Enfermedad mano-pie-boca	Úlceras precedidas por vesículas	Lesiones cutáneas, fiebre y malestar
Eritema multiforme	Lesiones en toda la mucosa. Costras en labios. Puede estar precedido por infección por herpes	Aparición repentina de máculas y pápulas cutáneas. Lesiones diana en piel
Liquen plano oral	Lesiones erosivas y reticulares en mucosa vestibular, encía, paladar y lengua. Estrías de Wickham	Puede ser asintomático Puede cursar con lesiones cutáneas
Penfigoide cicatrizal	Lesiones vesículo-ampollosas en toda la mucosa. Signo de Nikolsky positivo	Puede afectar a los ojos y a los genitales. Las lesiones pueden dejar cicatrices
Pénfigo vulgar	Lesiones vesículo-ampollosas en toda la mucosa. Signo de Nikolsky positivo	Puede cursar con lesiones en la piel

Tomado de Ship et al<sup>12</sup>.

**TABLA 5**  
**Frecuencia de presentación de las úlceras orales**

	Muy frecuentes	Relativamente frecuentes	Poco frecuentes
Úlceras orales agudas	Úlcera traumática Estomatitis aftosa recurrente Herpes recurrente labial	Gingivostomatitis herpética primaria Varicela Gingivitis úlceronecrosante Quemaduras Herpes simple recurrente intraoral Reacciones alérgicas Eritema multiforme Herpangina	Herpes zoster Enfermedad mano-pie-boca Sialometaplasia necrosante Necrosis postanestesia Sífilis primaria Síndrome de Behçet
Úlceras orales crónicas	Liquen plano erosivo	Carcinoma oral de células escamosas Pénfigoide benigno Granuloma traumático	Lupus eritematoso sistémico Pénfigo vulgar Micosis profundas Sarcoidosis Tuberculosis Epidermólisis ampollosa Sífilis terciaria

tos que producen autoanticuerpos contra la laminina 5 poseen un riesgo relativo mayor de desarrollar cáncer de pulmón, estómago, colon y endometrio<sup>79</sup>.

Las técnicas de inmunofluorescencia directa revelan en un 90% de los casos el depósito en forma de banda o línea de IgG y del factor del complemento C3 en la membrana basal<sup>75,76,78</sup>.

El tratamiento de esta enfermedad varía en función de la extensión, la gravedad y la localización de las lesiones. A los pacientes clasificados de alto riesgo se administrarán corticoides sistémicos (prednisona 40-60 mg/kg/día) o azatioprina (1-2 mg/kg/día), y a los de bajo riesgo se aplicarán corticoides tópicos en forma de pomada o colutorios (propionato de clobetasol al 0,05% o acetónido de fluocinolona al 0,05%)<sup>74-77</sup>.

**Pénfigo vulgar**

El pénfigo es una enfermedad mucocutánea, órgano-específica, de origen autoinmunitario, en la que se producen vesículas y ampollas intraepiteliales por la acción de autoanticuerpos contra proteínas específicas localizadas en las uniones de las células epiteliales. Hay dos formas fundamentales: el pénfigo vulgar, con una participación significativa de las mucosas, y el pénfigo foliáceo, que se expresa en la piel<sup>80</sup>. Se han descrito también nuevas entidades mucho más raras, como el pénfigo paraneoplásico<sup>81</sup>, el pénfigo IgA y el pénfigo herpetiforme.

Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de 0,5-3,2 casos por 100.000 personas-año en el mundo. Afecta a todas las razas, con una mayor incidencia entre los judíos asquenazí y los japoneses. La mayor prevalencia se observa entre la cuarta y la sexta décadas de la vida, con una incidencia similar en ambos sexos<sup>80</sup>.

La patogenicidad del pénfigo está caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra un componente de los desmosomas conocido con el nombre de desmogleína 3, lo que da lugar a la acantólisis y la formación de ampollas intraepiteliales. Estos autoanticuerpos son fundamentalmente IgG y, con menor frecuencia, IgM.

Clínicamente, el pénfigo vulgar comienza con lesiones muy inespecíficas, y es habitual que puedan pasar de 2 a 6 meses antes de llegar al diagnóstico definitivo. La lesión elemental

son las ampollas, que suelen ser múltiples, mal definidas, de distinto tamaño, de techo fino, que se rompen fácilmente y dan lugar a la aparición de erosiones superficiales, irregulares y muy dolorosas. En la boca pueden aparecer en cualquier localización, pero con mayor frecuencia afectan a las áreas de roce, como la mucosa bucal cerca del plano oclusal, los labios, la encía alveolar edéntula y el paladar blando. Las lesiones remiten sin dejar cicatrices. El signo de Nikolsky es positivo, lo que implica que al aplicar presión o aire sobre una zona de la mucosa aparentemente sana, una capa superficial se despega del epitelio subyacente provocando la aparición de una ampolla<sup>50</sup>. En algunas ocasiones la participación de la encía se manifiesta como una gingivitis descamativa.

Las manifestaciones cutáneas suelen aparecer tras meses o años después de las lesiones orales. Se manifiestan como ampollas sobre una piel normal o ligeramente eritematosa. Suelen aparecer con mayor frecuencia en el cuero cabelludo, la cara y la parte superior del tronco. También pueden afectarse otras mucosas: nariz, faringe, laringe, esófago, uretra, vulva, cervix, recto y conjuntiva.

Con técnicas de inmunofluorescencia indirecta se observa el depósito de IgG en los espacios intercelulares en el 100% de los casos. Los títulos de los autoanticuerpos en el pénfigo suelen reflejar la actividad de la enfermedad. La alteración de la desmogleína 3 es la causa de la acantólisis de la cavidad oral.

Los fármacos de elección para el tratamiento del pénfigo son los corticoides, que han supuesto una disminución drástica en las tasas de mortalidad de estos pacientes. Sin embargo, la aparición de graves efectos secundarios asociados con un tiempo prolongado de utilización han propiciado la introducción de terapias coadyuvantes, como los agentes inmunodepresores (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina), los inhibidores de la síntesis de la purina (mofetil micofenolato) o el tacrolimus<sup>80</sup>.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bascones Martínez A. Medicina bucal. 3.ª ed. Barcelona: Ariel y Ediciones Avances; 2004.
2. Bruce AJ, Rogers RS. Acute oral ulcers. *Dermatol Clin*. 2003;21:1-15.
3. Esparza, GC, Llamas S, Bascones A. Lesiones con pérdida de sustancia: úlceras. En: Bascones Martínez A, editor. *Estomatología. Tratado de medicina interna*. Barcelona: Ariel. En prensa 2005.
4. Razmus TF. Tongue ulcerated by trauma: report of a case. *JADA*. 1992;123:82-6.
5. Murdoch-Kinch CA, Miles DA. Oral mucosal injury caused by denture cleanser tablets. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;80:756-8.
6. Shimoyama T, Kaneko T, Nasu D, Suzuki T, Horie N. A case of an electrical burn in the oral cavity of an adult. *J oral Sci*. 1999;41:127-8.
7. Nahlieli O, Eliav E, Shapira Y, Baruchin AM. Central palatal burns associated with the eating of microwaved pizzas. *Burns*. 1999;25:465-6.
8. Esparza Gómez GC, López-Argüello Illana C, García Núñez JA, Moreno López LA. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Med Oral*. 1998;3:18-35.
9. Esparza Gómez GC, Cerero Lapidra R, Moreno López LA. Estomatitis aftosa recurrente. *Gaceta Dental*. 2000;104:44-52.
10. Shulman JD. An extrapolation of point, annual, and lifetime prevalence in characterizing recurrent aphthous stomatitis in USA children and youths. *J Oral Pathol Med*. 2004;33:558-66.
11. Natah SS, Kontinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyriinen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33:221-34.
12. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int*. 2000;31:95-112.
13. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behçet's disease. *Yonsei Med J*. 1997;38:370-9.
14. Akpolat T. Management of the patient with Behçet's disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:3002-4.
15. De Alburquerque PR, Terreri MTRA, Len C, Hilário MOE. Behçet's disease in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:128-32.
16. Cheng YK, Thong BY, Chng HH. Behçet's disease: experience in a tertiary rheumatology centre in Singapore and a review of the literature. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33:510-4.

17. Gertner E. Severe recurrent neurological diseases in the MAGIC syndrome. *J Rheumatol*. 2004;31:1018-9.
18. Femiano F, Gombos F, Scully C. Sweet's syndrome: recurrent oral ulceration, pyrexia, thrombophlebitis and cutaneous lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95:324-7.
19. Sun A, Hsieh R, Chu C, Wang J, Liu B, Chiang C. Some specific human leukocyte antigen (HLA)-DQ/DR haplotypes are more important than individual HLA-DR and -DQ phenotypes for the development of mucocutaneous type of Behçet's disease and for disease shift from recurrent aphthous stomatitis to mucocutaneous type of Behçet's disease. *J Oral Pathol Med*. 2001;30:402-7.
20. Riggio MP, Lennon A, Ghodrathnama F, Wray D. Lack of association between *Streptococcus oralis* and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2000;29:26-32.
21. Riggio M, Lennon A, Wray D. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue by PCR. *J Oral Pathol Med*. 2000;29:507-13.
22. Shimoyama T, Horie N, Kaneko T, Komiyama K. *Helicobacter pylori* in oral ulcerations. *J Oral Sci*. 2000;42:225-9.
23. Victoria JM, Kalapothakis E, Silva J, Gómez RS. *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2003;32:219-23.
24. Frisbacher AMG, Cherubini K, Chies J, Dias ACO. Association between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents. *J Oral Pathol Med*. 2004;33:129-32.
25. Brice S, Cook D, Leahy M, Huff C. Examination of the oral mucosa and peripheral blood cells of patients with recurrent aphthous ulceration for human herpes virus DNA. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;89:193-8.
26. Ghodrathnama F, Riggio MP, Wray D. Search for human herpes virus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue. *J Oral Pathol Med*. 1997;26:192-7.
27. Ghodrathnama F, Wray D, Bagg J. Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster virus and human herpes virus 6 in patients with recurrent oral ulceration. *J Oral Pathol Med*. 1999;28:12-5.
28. Sun A, Chang JG, Chu CT, Yuan JH, Chiang CP. Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behçet's disease. *J Oral Pathol Med*. 1998;27:168-75.
29. Healy CM, Haskard DO, Thornhill MH. Raised levels of circulating VCAM-1 and circulating E-selectin in patients with recurrent oral ulceration. *J Oral Pathol Med*. 1997;26:23-8.
30. Healy CM, Thornhill MH. Induction of adhesion molecule expression on blood vessels and keratinocytes in recurrent oral ulceration. *J Oral Pathol Med*. 1999;28:5-11.
31. Natah S, Häyrynen-Immonen R, Hietanen J, Malmström M, Kontinen Y. Immunolocalization of tumor necrosis factor- $\alpha$  expressing cells in recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Oral Pathol Med*. 2000;29:19-25.
32. Atkin PA, Xu X, Thornhill MH. Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Dis*. 2002;8:173-6.
33. Barnadas MA, Remacha A, Condomines J, De Moragas JM. Estudio de los déficits hematológicos en los enfermos afectados de aftas orales recidivantes. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:85-7.
34. Ogura M, Yamamoto T, Morita M, Watanabe T. A case-control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;91:45-9.
35. Esparza Gómez G. Tratamiento de las aftas. *Med Oral*. 2003;8:383.
36. Gordon JN, Goggin PM. Thalidomide and its derivatives: emerging from the wilderness. *Postgrad Med J*. 2003;79:127-32.
37. Hegarty A, Hodgson T, Porter S. Thalidomide for the treatment of recalcitrant oral Crohn's disease and orofacial granulomatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95:576-85.
38. Pizarro A, Herranz P, García-Tobaruelaa A, Casado M. Pentoxifilina en el tratamiento de la aftosis orogenital y del síndrome de Behçet. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:678.
39. Santos J, Marquez M, Rivero A, Salgado F. Pentoxifylline in patients with AIDS and oral aphthous ulcers. *Med Clin (Barc)*. 1994;102:519.
40. Pizarro A, Herranz P, Ferrer M, Casado M. Recurrent oral aphthosis: treatment with pentoxifylline. *Med Clin (Barc)*. 1993;101:237.
41. Tercedor J, Ortego N, Ródenas JM, Hernández J. Treatment of recurrent aphthae with thalidomide in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Med Clin (Barc)*. 1991;97:79.
42. MacPhail L, Greenspan D. Herpetic gingivostomatitis in a 70-year-old man. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;79:50-2.
43. Gándara JM, Pacheco JL, Gándara P, Blanco A, García A. Gingivostomatitis herpética primaria en un paciente de 65 años. *Med Oral*. 2002;7:180-3.
44. Woo SB, Lee SF, Mass B. Oral recrudescence herpes simplex virus infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;83:239-43.
45. Bascones A, Serrano C, Campo J. Manifestaciones del virus de la inmunodeficiencia humana en la cavidad bucal. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:426-34.
46. Patton LL, McKaig R, Strauss R, Rogers D, Eron JJ. Changing prevalence of oral manifestations of human immunodeficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;89:299-304.
47. Williams DM, Leigh J, Ramírez-Amador V, Kaonga K, Russo D, Schidt M. Host pathogen interaction and the development of oral lesions. *Oral Dis*. 2002;8 Suppl 2:120-5.
48. Eyeson JD, Warnakulasuriya K, Johnson NW. Prevalence and incidence of oral lesions- the changing scene. *Oral Dis*. 2000;6:267-73.
49. Rowland RW. Necrotizing ulcerative gingivitis. *Ann Periodontol*. 1999;4:65-73.
50. Schneider LC, Schneider AE. Dianosis of oral ulcers. *Mt Sinai J Med*. 1998;65:383-7.
51. Femopase FL, Hernández SL, Gendelman H, Criscuolo MI, López de Blanc SA. Sialometaplasia necrosante: presentación de cinco casos clínicos. *Med Oral*. 2004;9:304-8.
52. Imbery TA, Edwards PA. Necrotizing sialometaplasia: literature review and case reports. *JADA*. 1996;127:1087-92.
53. Quart A, Butkus C, Klein R. The cocaine connection. Users imperil their gingiva. *JADA*. 1991;122:85-7.
54. Mitchell-Lewis DA, Phelan JA, Kelly RB, Bradley JJ, Lamster IB. Identifying oral lesions associated with crack cocaine use. *JADA*. 1994;125:1104-8.
55. Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P. Liquen plano oral. Naturaleza, aspectos clínicos y tratamiento. *RCOE*. 2004;9:395-408.
56. Cerero Lapidra R, Moreno López LA. Liquen plano oral. *Gaceta Dental*. 2000;104:22-6.
57. García-Pola Vallejo MJ, Huerta G, Cerero R, Seoane JM. Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. *Dermatology*. 2001;203:303-7.
58. Niisalo S, Hietanen J, Malmström M, Hukkanen M, Polak J, Kontinen YT. Disorder-specific changes in innervation in oral lichen planus and lichenoid reactions. *J Oral Pathol Med*. 2000;29:361-9.
59. Niisalo S, Hampf G, Hietanen J, Malmström M, Solovieva S, Pertovaara A, et al. Thermal sensation and pain in oral lichen planus and lichenoid reactions. *J Oral Pathol Med*. 2003;32:41-5.
60. Villaroel M, Correnti M, Delgado R, Tapia FJ. Oral lichen planus: immunohistology of mucosal lesions. *J Oral Pathol Med*. 2002;31:410-4.
61. Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, Zhang L. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;96:32-7.
62. Camps Ragá M, Bagán Sebastián JV, Ramón Fluixá C, Gavaldá Esteve C. Asociación entre el liquen plano oral y carcinoma oral de células escamosas. Presentación de seis casos. *Revista Europea de Odonto-Estomatología*. 1999;11:219-26.
63. Lanfranchi HE, Aguas SC, Sano SM. Transformación maligna del liquen bucal atípico: análisis de 32 casos. *Med Oral*. 2003;8:2-9.
64. Markopoulos AK, Antoniadis D, Papanayotou P, Trigonadis G. Malignant potential of oral lichen planus: a follow-up study of 326 patients. *Oral Oncology*. 1997;33:263-9.
65. Van der Meij E, Shepman K, Van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;96:164-71.
66. Abdollahi M, Radfar M. A review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pract*. 2003;41:10-31.
67. Shotts RH, Scully C. Nicorandil-induced severe oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;87:706-7.
68. Scully C, Mano A, Crighton A, Felix D, Field A, Porter SR. Nicorandil can induce severe oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;91:189-93.
69. Cohen DM, Bhattacharyya I. Recalcitrant oral ulcers caused by calcium channel blockers: diagnosis and treatment considerations. *JADA*. 1999;130:1611-8.
70. Demerjian N, Bolla G, Spreux A. Severe oral ulcerations induced by alendronate. *Clin Rheumatol*. 1999;18:349-50.
71. González-Moles MA, Bagán Sebastián JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med*. 2000;29:514-8.
72. Krasagakis K, Krüger-Krasagakis S, Ioannidou D, Tosca A. Chronic erosive and ulcerative oral lesions caused by incorrect administration of alendronate. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:651-2.
73. Courrier B, Plantier F, Küffer R. Ulcerated mass of the retromolar area. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93:635-9.
74. Scully C, Carozzo M, Gandolfo S, Puiatti P, Monteil R. Update on mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88:56-68.
75. Chan LS, Ahmed R, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2002;138:370-9.
76. Milán-Masanet MA, Sanchis-Bielsa JM. Penfigoides: revisión y puesta al día. *RCOE*. 2004;9:429-34.
77. Parisi E, Raghavendra S, Werth V, Sollecito TP. Modification to the approach of the diagnosis of mucous membrane pemphigoid: a case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95:182-6.
78. Dayan S, Simmons RK, Ahmed A. Contemporary issues in the diagnosis of oral pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88:424-30.
79. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Coté T, Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet*. 2001;357:1850-1.
80. Jiménez-Soriano Y, Díaz-Fernández JM. Enfermedades ampollares en la cavidad oral: pénfigo. *RCOE*. 2004;939-47.
81. Allen CM, Camisa C. Paraneoplastic pemphigus: a review of the literature. *Oral Dis*. 2000;6:208-14.