

J. Ferre Jorge¹
E. Jané²
J. López¹
X. Roselló¹
E. Chimenos²

Patología oral de origen farmacológico

1 Profesor Asociado de Medicina Bucal
2 Profesor Titular de Medicina Bucal
Facultad de Odontología
Universidad de Barcelona

Correspondencia:
Dr. J. Ferre Jorge
Passatge de la Rasa, 7
08221 Terrassa

RESUMEN

Cada vez con mayor frecuencia acuden a las consultas dentales pacientes que están sometidos a medicación para el control de una o varias enfermedades crónicas. Algunos de estos medicamentos pueden producir efectos adversos en la cavidad oral, bien por exceso de dosificación o por reacciones atípicas, tales como reacciones alérgicas. Tales reacciones incluyen hiperplasia gingival, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso, reacciones liquenoides, alteraciones de las glándulas salivales, lengua y sensación gustativa, xerostomía o sialorrea, ulceraciones, hemorragias o hematomas, pigmentaciones orales y discinesia tardía. En el presente artículo hacemos una revisión de esta patología inducida farmacológicamente.

PALABRAS CLAVE

Fármacos; Patología oral; Reacciones adversas

ABSTRACT

Increasingly, patients with complicated medical problems are coming to dental offices for treatment. These patients report using a variety of medications to control one or more chronic conditions. Many of these medications produce changes in the mouth because of toxic overdoses, side effects, allergic reactions, or as a consequence of the primary action of the drug. These effects include: xerostomia, gingival hyperplasia, mucositis, stomatopyrosis, gingival bleeding, salivary gland problems, intrinsic stain, erythema multiforme, lichen planus, ulcerations, taste changes, tardive dyskinesias, and soft tissue pigmentation. This article discusses presentations and causes of oral changes secondary to systemic drug use.

KEY WORDS

Drug therapy; Oral Pathology; Adverse Effects.

INTRODUCCIÓN

Los recursos farmacológicos con que cuenta la medicina aumentan continuamente en cantidad y calidad. Sin embargo, estas moléculas esconden, en ocasiones, sorpresas que han burlado los ensayos clínicos y sólo son detectados cuando su uso se extiende a la población general.

Por otra parte, debido a los nuevos sistemas de financiación con un tratamiento farmacológico previo.

Cada vez es más frecuente, por tanto, observar algunos de los efectos adversos que la terapia sistémica puede producir en la cavidad oral, y éste es el aspecto que trataremos en el presente artículo. Dejaremos para otra ocasión los efectos producidos por la terapia local realizada por el odontólogo, los efectos de la terapia antineoplásica o inmunosupresora y patología directamente producida por mielosupresión o déficits nutritivos.

Las reacciones adversas medicamentosas pueden clasificarse en tipos A y B⁽¹⁾.

Las reacciones tipo A son predecibles, en base a los conocimientos sobre las propiedades farmacológicas de la molécula, y están en el extremo de la curva dosis-respuesta. Por ejemplo, podemos citar la xerostomía de los anticolinérgicos o la hemorragia producida por la aspirina. Estas reacciones son generalmente dosis-dependientes y, a pesar de que su incidencia y morbilidad en la población son altas, su mortalidad es afortunadamente baja.

Las reacciones tipo B son impredecibles en base a los conocimientos sobre el fármaco y algunas tienen una base inmunológica, generalmente en reacciones de tipo IV.

HIPERPLASIA GINGIVAL

Los fármacos más implicados en este proceso son los antiepilépticos, los antagonistas del calcio, la ciclosporina A y las hormonas sexuales.

Antiepilépticos

La fenitoína es el fármaco del grupo más estudiado al efecto. Actualmente está bien establecida su relación

con el crecimiento gingival, existiendo una revisión de Hassell⁽²⁾. La incidencia es de un 50%⁽³⁾, pero es mayor en adolescentes⁽⁴⁾ y en pacientes ingresados⁽⁵⁾. No parece estar en relación con la edad, sexo o raza, pero sí en relación con la higiene oral⁽⁶⁾.

El crecimiento gingival aparece en los tres primeros meses del tratamiento⁽⁷⁾ y es más rápido en el primer año⁽⁸⁾. La encía puede tener un aspecto nodular y el color puede variar de verde a rojo intenso, según la inflamación. En casos severos, la corona del diente puede quedar oculta. Se ha descrito hiperplasia en casos de pacientes edéntulos⁽⁹⁾.

En el epitelio aparece acantosis. El cambio principal en la lámina propia es la proliferación de fibroblastos y el incremento de la producción de colágeno. La fenitoína produce un incremento de la producción de colágeno por parte de los fibroblastos, pero estas fibras colagénicas son más cortas de lo normal y también aparece un aumento de la matriz no colagénica⁽¹⁰⁾.

La diferente sensibilidad de unos pacientes a otros, así como los resultados contradictorios en los cultivos de fibroblastos en presencia de fenitoína, se pretenden explicar sugiriendo la hipótesis de que existen diferentes subpoblaciones de fibroblastos en los tejidos gingivales, unos fibroblastos de alta actividad y otros de baja actividad; la proporción entre ambos estaría regulada genéticamente. Hassell⁽¹¹⁾ sugiere que los fibroblastos de alta actividad, en presencia de factores de la inflamación, serían sensibles a la fenitoína y, por tanto, incrementarían su producción de colágeno. Otros posibles mecanismos patogénicos estarían en relación con la disminución de IgA y ácido fólico que produce la fenitoína.

Antagonistas del Calcio

Este grupo farmacológico se usa en el tratamiento de la angina de pecho, arritmias e hipertensión. Relaja la musculatura perivascular y dilata las coronarias y otros vasos.

La nifedipina es el modelo del grupo y la hiperplasia gingival asociada a ella fue informada por primera vez en 1984⁽¹²⁾. Desde entonces se han comunicado numerosos casos producidos tanto por la nifedipina^(13, 14) como por otros fármacos del grupo como diltiazem⁽¹⁵⁾, verapamil^(15, 16), felodipina⁽¹⁷⁾ y nitrendipina⁽¹⁸⁾.

668 Clínicamente es similar a la hiperplasia por fenitoína, pero no se ha observado en edéntulos. Al igual que con la fenitoína y la ciclosporina, remite con la retirada del fármaco. La incidencia es de un 15%. Histológicamente se aprecia una proliferación de fibroblastos, sin infiltrado inflamatorio y cierto incremento de la vascularización, quizá relacionado con las propiedades vasodilatadoras del fármaco.

El bloqueo de los canales del calcio afecta la producción de colagenasa por parte de los fibroblastos gingivales. La nifedipina inhibe la producción de interleukina-2 y la proliferación de linfocitos T. Se especula sobre la posibilidad de que tanto la nifedipina como la ciclosporina A produzcan la hiperplasia gingival debido a su efecto inmunosupresor. El control de la placa bacteriana parece importante a la hora de evitar la aparición de esta hiperplasia⁽¹⁹⁾.

Ciclosporina A

Los primeros casos descritos en la literatura dental de hiperplasia gingival por ciclosporina se deben a Rateitschak-Pluss⁽²⁰⁾.

Esta hiperplasia no se ha descrito en pacientes edéntulos⁽²¹⁾ y presenta un marcado carácter inflamatorio. Sangra con facilidad y es más hiperémica que la hiperplasia inducida por fenitoína. De hecho sangra mucho durante la intervención quirúrgica.

Generalmente la hiperplasia aparece en los primeros tres meses del tratamiento con ciclosporina⁽²²⁾, más frecuentemente en el primer mes⁽²³⁾. La incidencia varía entre el 25-81%^(21, 23). Estas diferencias varían según la dosis⁽²⁴⁾, duración del tratamiento, método de estudio, estado e higiene periodontal previos.

La incidencia de la hiperplasia es menor en pacientes con trasplante de médula ósea que con trasplante renal⁽²⁵⁾ y es mayor en niños y adolescentes que en adultos⁽²⁶⁾.

La ciclosporina⁽²⁷⁾ y sobre todo su metabolito 0L-17⁽²⁸⁾ producen proliferación de fibroblastos en cultivos celulares.

Hormonas sexuales

Los efectos de los cambios fisiológicos, en el equilibrio de las hormonas sexuales sobre la respuesta de los tejidos gingivales o la placa dental, son observados con

frecuencia. Estos efectos se pueden comparar a los producidos por las terapias orales con hormonas sexuales. La incidencia de la gingivitis (incluyendo el épuilis o granuloma) en mujeres embarazadas es de aproximadamente el 30%⁽²⁹⁾. La severidad de la inflamación aumenta gradualmente durante el embarazo y se resuelve tras el parto⁽³⁰⁾.

Se produce un incremento en la prevalencia de gingivitis durante la pubertad⁽³¹⁾ y durante la ovulación⁽³²⁾, momentos de mayor circulación de estrógenos y progesterona.

Una combinación de estrógeno y progesterona componen los anticonceptivos orales, el agente farmacológico más usado en el mundo occidental. Otras indicaciones de este combinado son terapia sustitutiva en menopausia, vaginitis atrófica, trastornos ováricos, hirsutismo u osteoporosis.

Los efectos de los anticonceptivos orales sobre encías y tejidos periodontales son bien conocidos: se describen como gingivitis hiperplásica o edematosa. Esta respuesta parece ser una reacción secundaria a la presencia local de irritantes, especialmente la placa dental. El mantenimiento de un adecuado control de placa permite una correcta salud gingival a pesar de la administración de anticonceptivos orales.

ERITEMA MULTIFORME Y SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON

Las lesiones del eritema multiforme están causadas por depósitos de complejos inmunes en piel y mucosas. Aparecen unas vesículas que se rompen rápidamente. Las lesiones son normalmente autolimitadas, pero pueden continuar si persiste la administración del fármaco.

El síndrome de Stevens-Johnson es una forma grave de eritema multiforme ampollar, caracterizada por un curso tóxico, agudo y febril, que a veces acaba produciendo la muerte.

Histológicamente existe inflamación dérmica, sobre todo perivascular, con predominio linfocítico y también con eosinófilos.

Las vesículas son subepiteliales y se acompañan de polimorfonucleares en el infiltrado inflamatorio, se rompen rápidamente y dejan ulceraciones. Puede haber

Tabla 1 Fármacos causantes de eritema multiforme

AINES:	Paracetamol ⁽³³⁾ Isoxicam ⁽³⁴⁾ Piroxicam ⁽³⁵⁾
Antagonistas del Calcio:	Diltiazem ⁽³⁶⁾
Antibióticos y quimioterápicos:	Penicilina ⁽³⁷⁾ Ampicilina ⁽³⁸⁾ Cefalexina ⁽³⁹⁾ Vancomicina ⁽⁴⁰⁾ Doxiciclina ⁽⁴¹⁾ Minociclina ⁽⁴²⁾ Sulfadoxina ⁽⁴³⁾ Sulfadiazina ⁽⁴⁴⁾ Cloroquina ⁽⁴⁵⁾ Antituberculosos ^(46, 47) Fluconazol ⁽⁴⁸⁾ Nistatina ⁽⁴⁹⁾ Pirimetamina ⁽⁴³⁾
Antiepilépticos:	Carbamacepina ⁽⁵⁰⁾ Fenitoína ⁽⁵¹⁾
Antidepresivos:	Meprotilina ⁽⁵²⁾
Antiulcerosos:	Cimetidina ⁽⁵³⁾
Medios de contraste:	Iopamidol ⁽⁵⁴⁾
Beta-Bloqueantes:	Propranolol ⁽⁵²⁾
Broncodilatadores:	Teofilina ⁽⁵⁵⁾

Tabla 2 Fármacos causantes de reacción liquenoide

AINES:	Salicilatos ⁽⁵⁶⁾ Indometacina ⁽⁵⁷⁾ Fenclofenac ⁽⁵⁸⁾ Piroxicam e Isoxicam ⁽³⁵⁾
Antibióticos y quimioterápicos:	Sulfadoxina ⁽⁵⁹⁾ Ketoconazol ⁽⁶⁰⁾ Pirimetamina ⁽⁵⁹⁾
Antihipertensivos:	Metildopa ⁽⁶¹⁾
Inhibidores ECA:	Captopril ⁽⁶²⁾
Benzodiazepinas:	Lorazepam ⁽⁶³⁾
Antimaníacos:	Sales de Litio ⁽⁶⁴⁾
Antirreumáticos:	Sales de Oro ^(65, 66)

hemorragia y exudado serosanguinolento, dando lugar a costras en los labios.

Es una reacción alérgica que puede estar producida por gran cantidad de productos (Tabla 1).

REACCIÓN LIQUENOIDE

Estas lesiones difieren del liquen plano oral propiamente dicho en que desaparecen con la retirada del fármaco causante.

Las zonas generalmente más afectadas son bordes laterales de la lengua y mucosa oral, suelen apreciarse las características estrías blancas de Wickham.

Numerosos medicamentos pueden producir esta reacción (Tabla 2).

LUPUS ERITEMATOSO

Se considera que un 10% de los lupus eritematosos son secundarios a fármacos. Los medicamentos empleados pueden clasificarse en tres grupos. El primer grupo está constituido por aquellos cuya asociación con el lupus está bien demostrada: hidralazina, procainamida, isoniazida, metildopa, clorpromazina y quinidina. El segundo grupo está constituido por fármacos cuya asociación con el lupus es probable, pero no totalmente establecida: D-penicilamina, algunos agentes anticonvulsivantes y antitiroideos, sulfasalazina, beta-bloqueantes y litio. El tercer grupo lo constituyen aquellos fármacos cuya relación es sólo anecdótica^(67, 68).

ALTERACIONES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Algunos medicamentos pueden producir sialodentitis o, más en concreto, parotiditis o dolor de parótida. En estos casos se deberá realizar el diagnóstico diferencial con infecciones, obstrucciones o neoplasias.

Los fármacos más implicados son los AINES, tales como fenilbutazona⁽⁶⁹⁾ y oxifenbutazona⁽⁷⁰⁾, antiulcerosos, como cimetidina y ranitidina⁽⁷¹⁾ y antihipertensivos como metildopa, guanetidina⁽⁷²⁾ y nicardipina⁽⁷³⁾.

La fenitoína puede producir hipertrofia de la glándula submandibular⁽⁷⁴⁾.

670 FOTODERMATITIS

Algunos AINES, tales como el naproxeno⁽⁷⁵⁾, isoxicam y piroxicam⁽³⁵⁾ pueden producir fotodermatitis bullosa en manos y labios; también se denomina «pseudoporfiria», porque da las mismas manifestaciones que la porfiria cutánea tarda, pero sin las alteraciones hematológicas.

ALTERACIONES DE LA LENGUA

Pueden aparecer glositis por antidepresivos tetracíclicos tales como mianserina⁽⁷⁶⁾, glosopirosis por inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) como captopril⁽⁷⁷⁾, lengua vellosa negra por antihipertensivos como metildopa⁽⁷⁸⁾ y lengua geográfica por antimaníacos como el carbonato de litio⁽⁷⁹⁾.

ALTERACIONES DEL GUSTO

Los trastornos del gusto pueden consistir en una variación de los sabores (disgeusia), disminución de la sensibilidad gustativa (hipogeusia) o pérdida completa de dicha sensibilidad (ageusia). Algunos fármacos, tales como la D-penicilamina, griseofulvina, captopril, metronidazol, benzodiazepinas o levodopa pueden producir estos fenómenos⁽⁸⁰⁾.

MISCELÁNEA

Pueden aparecer mioesferulosis por antibióticos tales como tetraciclina⁽⁸¹⁾ y oxitetraciclina⁽⁸²⁾, angioedema por quimioterápicos como fluconazol⁽⁸³⁾ e inhibidores de la ECA como el enalapril⁽⁸⁴⁾ e incompetencia palatina por antiepilépticos como fenitoína y fenobarbital⁽⁸⁵⁾.

XEROSTOMÍA

La actividad de las glándulas salivales está regulada por el sistema nervioso vegetativo y dispone de receptores colinérgicos muscarínicos. Por tanto, los fármacos que tengan actividad anticolinérgica, o que

produzcan bloqueo competitivo de dichos receptores, producirán una disminución de la secreción salival. Numerosos fármacos, como atropina, meperidina, antihipertensivos, antihistamínicos, antipsicóticos, analgésicos narcóticos, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, antidepresivos y barbitúricos, tienen dicho efecto. Por ello, ésta es una de las reacciones adversas más frecuentes, sobre todo en pacientes de la tercera edad, que los necesitan de forma crónica y no pueden prescindir de ellos. Al no poderse retirar el agente causante, es necesario recurrir a medidas paliativas⁽⁸⁶⁻⁹¹⁾. Recientemente se ha descrito que el antivirico didanosina (DDI), usado en el tratamiento de enfermos de SIDA, produce xerostomía por un mecanismo aún no aclarado^(92, 93).

SIALORREA

El exceso de salivación puede ser producido por fármacos que tengan efecto colinérgico, bien por estimulación directa de los receptores (vg. pilocarpina) o por inhibición de la colinesterasa (vg. neostigmina)⁽⁹⁴⁾.

Otros fármacos tales como las sales de litio, aldosterona, bromuros y yoduros, tiene este mismo efecto⁽⁹⁵⁾.

ULCERACIONES

Es bien conocido que fármacos excesivamente ácidos, alcalinos o astringentes pueden producir úlceras orales. Quizás una de las lesiones más típicas sea la ulceración producida por el prolongado contacto tópico de una tableta de aspirina en la mucosa oral, equivocado recurso casero que realizan muchos pacientes⁽⁹⁶⁾.

Otros agentes, tales como el isoproterenol por vía sublingual⁽⁹⁷⁾, cefaclor⁽⁹⁸⁾, cloroquina⁽⁹⁹⁾, captopril⁽¹⁰⁰⁾ y diversos AINE⁽⁹⁶⁾ pueden tener el mismo efecto.

HEMORRAGIAS Y HEMATOMAS

Algunos fármacos pueden producir hemorragias por interferir en la acción de las plaquetas, como, por ejemplo, fenitoína, metildopa y quinidina.

Otros fármacos actúan sobre los factores de la coagulación; así, la heparina⁽¹⁰¹⁾ y la warfarina⁽¹⁰²⁾ pueden producir hematomas sublinguales que pongan en dificultad la respiración. Los salicilatos, que también intervienen en la fase plaquetar, pueden producir hemorragias posquirúrgicas⁽¹⁰³⁾.

TINCIONES Y PIGMENTACIONES

Los fluoruros y las tetraciclinas pueden producir tinciones dentales intrínsecas si se administran en dosis excesivas en el momento de la formación del diente. En cambio, las sales ferrosas, utilizadas en el tratamiento de las anemias ferropénicas, pueden producir tinciones dentales extrínsecas.

Otros fármacos pueden producir pigmentaciones de la mucosa oral, tales como antimolares, derivados metálicos (arsénicos, bromuros, bismuto o sales de oro, mercurio o plata), antibióticos como las tetraciclinas o fármacos que producen un incremento en la producción de melanina, tales como ciertos anticonvulsivantes, citostáticos, anticonceptivos orales o fenotiazinas⁽⁶⁸⁾. La hidroxiclороquina, usada en el tratamiento del lupus eritematoso discoide, puede producir pigmentación de las encías⁽¹⁰⁴⁾.

DISCINESIA TARDÍA

La discinesia tardía es un efecto extrapiramidal producido por los neurolepticos y se caracteriza por repetidos movimientos involuntarios de la boca y la lengua. Ocurre en, aproximadamente, el 20% de los pacientes tratados con neurolepticos durante más de un

año⁽¹⁰⁵⁾. Si el paciente es mayor de 50 años, la incidencia crece entre el 40-60%⁽¹⁰⁶⁾.

CONCLUSIÓN

El médico estomatólogo o el odontólogo puede ser el primero, y a veces el único, en apreciar estos efectos adversos de un tratamiento farmacológico que se manifiestan en el área propia de su conocimiento. Por tanto, es de su responsabilidad el diagnóstico de dicha patología y el obrar en consecuencia.

Para realizar el diagnóstico es imprescindible una correcta historia clínica indagando sobre los fármacos que está consumiendo el paciente, lo cual a veces no es fácil de entrada, pues pueden oírse contestaciones tales como «tomo unas pastillas rosas». En cualquier caso debe establecerse una clara relación temporal entre causa y efecto.

Es precisa la colaboración con el médico responsable del tratamiento, no sólo para conocer éste con exactitud, sino también para planear la estrategia a seguir. Se debe estudiar conjuntamente la posibilidad de retirar el medicamento y cambiarlo por otro, o bien reducir la dosis. Si ninguna de las dos cosas fuera posible, debe instaurarse un tratamiento paliativo.

Como hemos visto, muchos de estos procesos son atípicos e imprevisibles, mientras que otros podrían explicarse en base a conocimientos fisiopatológicos; en cualquier caso el profesional debe estar alerta, pues, como dice el adagio, «la ocasión es fugaz» y puede ser irrepitable. En la mayoría de comunidades autónomas existen centros de referencia del servicio de farmacovigilancia que esperan nuestra colaboración en la detección de estos efectos adversos medicamentosos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. En: Davies DM (ed). *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford University Press, 1985.
- 2 Hassell TM. *Epilepsy and the oral manifestations of phenytoin therapy*. Karger, Basel, 1981.
- 3 Angelopoulos AP, Goaz PW. Incidence of diphenylhydantoin gingival hiperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1972;34:898-906.
- 4 Kapur RN, Girgis S, Little TM, Mosotti RE. Diphenylhydantoin-induced gingival hyperplasia: its relationship to dose and serum

- level. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1973;15:483-487.
- 5 Hassell TM, O'Donnell J, Pearlman J, Tesini D y cols. Phenytoin-induced gingival overgrowth in institutionalised epileptics. *Journal of Clinical Periodontology* 1984;11:242-253.
- 6 Thomason JM, Seymour RA, Rawlins MD. Incidence and severity of phenytoin-induced gingival overgrowth in epileptic patients in general medical practice. *Community Dent Oral Epidemiol* 1992;20:288-291.
- 7 Dummett CO. Oral tissue reactions from Dilantin medication in the control of epileptic seizures. *Journal of Periodontology* 1954;25:112-122.
- 8 Aas E. Hyperplasia gingival diphenylhydantoinea? *Acta Odontologica Scandinavica* 1963;21(Suppl. 34).
- 9 Bredfeldt GW. Phenytoin-induced hyperplasia found in edentulous patients. *JADA* 1992;123:61-64.
- 10 Romanos GE, Schroter-Kermani C, Hinz N y cols. Immunohistochemical matrix analysis of nifedipine-induced gingival overgrowth: Immunohistochemical distribution of different collagen types as well as the glycoprotein fibronectin. *Periodontol Res* 1993;28:10-16.
- 11 Hassell TM, Gilbert GM. Phenytoin Sensitivity of fibroblasts as the basis for susceptibility to gingival enlargement. *Amer J of Pathology* 1983;112:218-223.
- 12 Lederman D, Lunnmänn M, Reuben S, Freedman PD. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1984;57:620-622.
- 13 Gonzalez-Jaranay M, Mesa P. Hiperplasia gingival inducida por nifedipino. *Rev Eur Odontostomatol* 1991;3:127-130.
- 14 Katz J, Rotstein I, Ben Yehuda A, Barak S. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. *Ann Dent* 1992;51:5-7.
- 15 Seymour RA. Calcium channel blockers and gingival overgrowth. *Br Dent J* 1991;170:376-379.
- 16 Miller CS, Damm DD. Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population. *J Periodontol* 1992;63:453-456.
- 17 Lombardi T, Fiore-Donno G, Belser V, Difelice R. Felodipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and histologic study. *J Oral Pathol Med* 1991;20:89-92.
- 18 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.
- 19 Hancock RH, Swan RH. Nifedipine-induced gingival overgrowth. Report of a case treated by controlling plaque. *J Clin Periodontol* 1992;19:12-14.
- 20 Rateitschak-Pluss EM, Hefti A, Lortscher R, Thiel G. Initial observations that cyclosporin A induces gingival enlargement in man. *Journal of Clinical Periodontology* 1983;10:237-246.
- 21 Friskopp J, Klintmalm G. Gingival enlargement: a comparison between cyclosporine and azathioprine treated renal allograft recipients. *Swedish Dental Journal* 1986;10:85-92.
- 22 Seymour RA, Smith DG, Rogers SR. The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. *Journal of Clinical Periodontology* 1987;14:610-613.
- 23 Tyldesley WR, Rotter E. Gingival hyperplasia induced by cyclosporin-A. *Brit Dent J* 1984;157:305-309.
- 24 Daly CG. Resolution of cyclosporin A-induced gingival enlargement following seduction in CsA dosage. *J Clin Periodontol* 1992;19:143-145.
- 25 Beveridge T. Cyclosporin A: clinic results. *Transplantation Proceedings* 1983;15:433-437.
- 26 Daley TD, Wysocki GP, May C. Clinical and pharmacological correlations in cyclosporin induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1986;62:417-421.
- 27 Bartold PM. Regulation of human gingival fibroblast growth and synthetic activity by cyclosporin-A in vitro. *J of Periodontal Research* 1989;24:314-321.
- 28 Jacobs D, Buchanan J, Cuchens M, Hassell T. The effect of cyclosporine metabolite OL.17 on gingival fibroblast subpopulations. *J of Dent Research* 1990;69:221.
- 29 Adams D, Carney JS, Dicks DA. Pregnancy gingivitis: a survey of 100 antenatal patients. *Journal of Dentistry* 1973;2:106-110.
- 30 Samant A, Malik CP, Chabra SK, Devi PK. Gingivitis and periodontal disease in pregnancy. *Journal of Periodontology* 1976;47:415-418.
- 31 Sutcliffe P. A longitudinal study of gingivitis and puberty. *Journal of Periodontal Research* 1972;7:52-58.
- 32 Holm-Pedersen P, Loe H. Flow of gingival exudate as related to menstruation and pregnancy. *Journal of Periodontal Research* 1967;2:13-20.
- 33 Chan JC, Lai FM, Critchley JA. A case of Stevens-Johnson syndrome, cholestatic hepatitis and haemolytic anaemia associated with use of mefenamic acid. *Drug Saf* 1991;6:230-234.
- 34 Capizzi R, Cacciaguerra MG, Guerriero G, Tulli A. Síndrome di Stevens-Johnson da Isoxicam. *G Ital Dermatol Venereol* 1986;121:461-462.
- 35 Guillaume JC, Roujeau JC, Chevais M, Albengres Revuz J, Touraine R. Syndrome de Lyell et ectodermose pluri-orificielle au cours de traitements par les oxicams: 11 observations. *Ann Dermatol Venereol* 1985;112:807-812.
- 36 Taylor JW, Cleary JD, Atkinson RC. Stevens-Johnson Syndrome associated with diltiazem. *Clin Pharm* 1990;9:948-950.
- 37 Staretz LR, De Boom GW. Multiple oral and skin lesions occurring after treatment with penicillin. *J Am Dent Assoc* 1990;121:436-437.
- 38 Cavanzo FJ, Garcia CF, Botero RC. Chronic cholestasis, paucity of bile ducts, red cell aplasia, and the Stevens-Johnson syndrome. An ampicillin-associated case. *Gastroenterology* 1990;99:854-856.

- 39 Murray KM, Camp MS. Cephalexin-induced Stevens-Johnson syndrome. *Ann Pharmacother* 1992;**26**:1230-1233.
- 40 Laurencin CT, Horan RF, Senatus PB y cols. Stevens-Johnson type reaction with vancomycin treatment. *Ann Pharmacother* 1992;**26**:1520-1521.
- 41 Curley RK, Verbov JL. Stevens-Johnson Syndrome due to tetracyclines, a case report (doxycycline) and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1987;**12**:124-125.
- 42 Shoji A, Someda Y, Hamada T. Stevens-Johnson syndrome due to minocycline therapy. *Arch Dermatol* 1987;**123**:18-20.
- 43 Phillips-Howard PA, Behrens RH, Dunlop J. Stevens-Johnson syndrome due to pyrimethamine sulfadoxine during presumptive self-therapy of malaria. *Lancet* 1989;**2**:803-804.
- 44 Mimoun G, Binaghi M, Albengres E, Chaine G, Koso M, Saïag P, Coscas G, Tillement JP. Syndrome de Stevens-Johnson et choroidite toxoplasmique. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1988;**88**:961-965.
- 45 Lenox-Smith I. Fatal Stevens-Johnson syndrome associated with Fansidar and chloroquine. *J Infect* 1987;**14**:90-92.
- 46 Wirima JJ, Harries A.D. Stevens-Johnson syndrome during anti-tuberculosis chemotherapy in HIV-seropositive patients: report on six cases. *East Afr Med J* 1991;**68**:64-66.
- 47 Dukes CS, Sugarman J, Cegielski JP y cols. Severe cutaneous hypersensitivity reactions during treatment of tuberculosis in patients with HIV infection in Tanzania. *Trop Geogr Med* 1992;**44**:308-311.
- 48 Gussenhoven MJ, Haak A, Peereboom-Wynia JD, Van't Wout JW. Stevens-Johnson syndrome after fluconazole. *Lancet* 1991;**1**:120.
- 49 Garty BZ. Stevens-Johnson syndrome associated with nystatin treatment. *Arch Dermatol* 1991;**127**:714-717.
- 50 Wong KE. Stevens-Johnson syndrome in neuroleptic-carbamazepine combination. *Singapore Med J* 1990;**31**:432-433.
- 51 Tucker MS, Fitzharris JW. Dilantin-induced erythema multiforme major: report of a case with liver and kidney involvement. *J Am Osteopath Assoc* 1985;**88**:511-514.
- 52 Zuker P, Vial T, Jay P, Delcombel M, Descotes J. Syndrome de Stevens-Johnson sous maprotiline et propranolol. *J Toxicol Clin Exp* 1990;**10**:169-172.
- 53 Talvard O, Fischbein L, Robineau M, Kemeny JL, Rancourt A, Sachs RN, Lanfranchi J. Syndrome de Stevens-Johnson lie a la cimetidine. *Press Med* 1987;**16**:825.
- 54 Savill JS, Barrie R, Ghosh S, Muhlemann M, Dawson P, Pusey CD. Fatal Stevens-Johnson syndrome following urography with iopamidol in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 1988;**64**:392-394.
- 55 Brook U, Singer L, Fried D. Development of severe Stevens-Johnson syndrome after administration of slow-release theophylline. *Pediatr Dermatol* 1989;**6**:126-129.
- 56 España Alonso A, Perales Teijo I, Allegue Rodriguez F, Ledo Pozuelo A. Liquen plano oral provocado por ácido acetilsalicílico. *An Med Interna* 1989;**6**:219.
- 57 Hamburger J, Potts AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral lichenoid reactions. *Br Med J* 1983;**287**:1258.
- 58 Ferguson MM, Wiesenfeld D, Macdonald DG. Oral mucosal lichenoid eruption due to fenclofenac. *J Oral Med* 1984;**39**:39-40.
- 59 Zain RB. Oral lichenoid reactions during antimalarial prophylaxis with sulphadoxine-pyrimethamine combination. Southeast Asian. *J Trop Med Public Health* 1989;**20**:253-256.
- 60 Markitziu A, Katz J, Pisanty S. Lichenoid lesions of oral mucosa associated with ketoconazole. *Mykosen* 1986;**29**:317-322.
- 61 España A, Torreló A, Soria C, Ledo A. Liquen erosivo de mucosa oral provocado por alfametildopa e hidroclorotiazida. *Med Clin* 1990;**94**:559.
- 62 Firth NA, Reade P. Angiotensin-converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;**67**:41-44.
- 63 Colvard MD, Nadimi H, Gargiulo AV. Ativan (Lorazepam) induced lichenoid reaction of the human attached gingiva: case report. *Periodont Case Rep* 1986;**8**:69-70.
- 64 Hogan DJ, Murphy F, Burgess WR, Epstein JD, Lane PR. Lichenoid stomatitis associated with lithium carbonate. *J Am Acad Dermatol* 1985;**13**:243-246.
- 65 Vallejo Irastorza G, Lopez Cedrun JL, Martinez-Conde R, Aguirre Urizar JM. Reacción liquenoide oral secundaria a terapia con sales de oro. *Av Odontoestomatol* 1990;**6**:131-133.
- 66 Brown RS, Hays GL, Flaitz CM. Treatment of gold salt-induced oral lichen planus: report of a case. *Cutis* 1993;**51**:183-185.
- 67 Rodríguez Valverde V, Blanco Alonso R, Martínez Taboada V. Lupus eritematoso sistémico. *Medicine* 1992;**6**:789-802.
- 68 Bruinsma W. *A guide to drug eruptions*. Excerpta Medica, 1973; Amsterdam.
- 69 Speed BR, Spelman DW. Sialadenitis and systemic reaction associated with phenylbutazone. *Aust NZ J Med* 1982;**12**:261-264.
- 70 Bosch JA, Valdes M, Oristrell J, Pigrau C, Ordi J. Oxyphenbutazone-induced sialadenitis, intrahepatic cholestasis and pancreatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 1985;**48**:529-530.
- 71 Tomasko MA, Luskin AT. Recurrent parotitis with H2 receptor antagonists in a patient with Sjogren's syndrome. *Am J Med* 1988;**85**:271.
- 72 Markh PA, Belfrage I, Naversten E. Sialadenitis following treatment with a-methylidopa. *Acta Medica Scandinavica* 1974;**195**:333-335.
- 73 Bosch X, Sobrino J, Lopez-Soto A, Urbano-Márquez A. Parotiditis due to Nicardipine. *Brit Med J* 1992;**304**:882.
- 74 Brandenburg AH, Smits MG, Voorbrood BS. Submandibular salivary gland hypertrophy induced by phenytoin. *Epilepsia* 1993;**34**:151-152.