

Tratamiento de la aftosis oral recurrente. Estudio a doble ciego en 90 pacientes

J. López López*, X. Roselló Llabrés*, E. Jané Salas*, A. Blanco Carrión**,
R. Caballero Herrera***

RESUMEN

Presentamos un estudio doble ciego realizado en 90 pacientes para evaluar la utilidad de usar una solución viscosa de acetónico de triamcinolona unido a neomicina en el tratamiento sintomático de la aftosis oral recurrente. Los resultados obtenidos se muestran más positivos que otros productos como la clorhexidina, la colchicina o el uso clásico de corticoides tópicos.

Palabras clave: Estomatitis aftosa. Úlceras orales recurrentes. Tratamiento. Triamcinolona. Neomicina.

SUMMARY

We present a double blind study made on 90 patients to evaluate the utility of using a viscous solution of triamcinolone-acetonide together with neomycin in the symptomatic treatment of recurrent aphthous stomatitis. The results we found are positive against others products such as chlorhexidine, colchicine or the classic topic use of corticoids.

Key words: Recurrent aphthous ulcers. Aphthous stomatitis. Treatment. Triamcinolone. Neomycin.

Introducción

La estomatitis aftosa recurrentes es una entidad clínica de etiología incierta que puede afectar hasta un 20% de la población (1).

La lesión elemental en esta entidad nosológica es una pérdida de sustancia en la mucosa oral con un aspecto característico, aspecto que nos permite establecer un diagnóstico clínico de presunción con un alto grado de certeza.

Usualmente se inicia con un período prodrómico de 12 a 24 horas, en forma de quemazón en diferentes puntos de la mucosa oral. La quemazón inicial es seguida de una fase de estado en forma de eritema, primero, y de erosión y ulceración después. La lesión aftosa se acompaña de un halo eritematoso y una zona circundante edematosa. Las lesiones raramente afectan a la mucosa queratinizada.

La clínica puede resumirse en un cuadro doloroso, usualmente agudo, con una clínica de impotencia funcional de mayor o menor grado en función del número y tamaño de las lesiones. Esta clínica puede estar condicionada por un

* Profesor asociado, Unidad de Medicina Oral. Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona.

** Profesor asociado, Unidad de Medicina Oral. Facultad de Odontología y Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.

*** Profesor titular, Unidad de Medicina Oral. Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona.

Tabla I
Factores etiológicos relacionados con la estomatitis aftosa recidivante

VIRUS
BACTERIAS
DEFECTOS NUTRICIONALES
COMIDA
REACCIONES ALÉRGICAS
ALTERACIONES INMUNITARIAS
FACTORES HEREDITARIOS
TRAUMATISMOS
ESTRÉS
ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL
DEFECTOS HORMONALES

componente inflamatorio propio de la úlcera y por una sobreinfección de las lesiones por los gérmenes propios de la cavidad oral.

Las lesiones curan sin dejar cicatriz con excepción de algunos casos de aftas extensas y su recurrencia en intensidad y tiempo es variable.

Desde un punto de vista estricto el término afta es genérico, existen múltiples entidades que pueden cursar con lesiones similares. Esto ha hecho necesario establecer algún tipo de clasificación. Grinspan (2) las clasifica en aftas, aftoides y aftosis siguiendo un criterio etiopatogénico. Desde un punto de vista clínico es más útil clasificarlas en menores, mayores y herpetiformes (3).

En la mayoría de los casos el origen es idiopático pero en algunas ocasiones se puede evidenciar un agente etiológico responsable (Tabla I). Frecuentemente se establece un carácter multifactorial y en su etiopatogenia han sido implicados virus y bacterias y, de forma especial, el *Streptococo sanguis 2A* (4-8). Otros autores las relacionan con la deficiencia de vitaminas u oligoelementos por trastornos en la absorción (9-10). En ocasiones es posible relacionarla con la ingesta de algún tipo de comida, queso, chocolate o tomates, por ejemplo; estos aspectos han sido muy controvertidos y no existen estudios claros al respecto (11-13). El componente alérgico también ha sido considerado (14-18). Defectos en la inmunidad también se han tenido en cuenta con resultados variables (3,19-23). Algunos estudios demuestran una prevalencia mayor en grupos familiares y por dicho motivo se han considerado aspectos genéticos en el tema avalados por la coincidencias en los

antígenos de histocompatibilidad (17,24,25). Los traumatismos locales por aristas cortantes, prótesis, manipulaciones dentales, etc. también han de tenerse presente (17,26). El estrés se ha relacionado clásicamente con el tema, tanto para modificar la frecuencia de aparición como la gravedad del cuadro (1,17,27-29). La relación entre la estomatitis aftosa y la enfermedad intestinal se encuentra perfectamente documentada en lo referente a la enfermedad de Chron (30) y los cambios hormonales que se producen en el ciclo menstrual han determinado el nombre de afta catamenial (31,32).

Histológicamente, la lesión elemental de la estomatitis aftosa se corresponde a la de una úlcera inespecífica: pérdida brusca de un sector del epitelio con necrosis, hiperemia e infiltrado inflamatorio en el corion. En la luz de la ulceración se aprecian neutrófilos, linfocitos y monocitos y en los bordes y fondo de la ulceración se evidencia proliferación fibroblástica y endotelial (33,34).

Desde el punto de vista clínico ya hemos mencionado que se clasifican en menores, mayores y aftas herpetiformes (3). Cada forma específica tiene algunos criterios definitorios. Las aftas menores son las de mayor frecuencia, pueden ser únicas o múltiples, su diámetro es menor de un centímetro, su clínica es discreta y su duración se cifra en 7-10 días, curando sin cicatriz. Las aftas mayores presentan un diámetro mayor de un centímetro, suelen ser únicas o en número muy escaso, la clínica es importante y puede dificultar la ingesta; su duración se puede alargar durante semanas y pueden dejar cicatriz residual, representan menos del 10% de todos los casos (1). La aftosis herpetiforme se caracteriza por presentar un elevado número de lesiones de pequeño tamaño y con una duración de 7-14 días, la clínica es variable y obliga a realizar un diagnóstico diferencial con una primoinfección herpética, clásicamente se acepta que las lesiones relacionadas con el virus del herpes no respetan la mucosa queratinizada.

Últimamente, con la aparición del SIDA, se presentan aftas en localizaciones atípicas. Si lesiones clínicamente compatibles con aftas aparecen en zonas inusuales, mucosa queratinizada por ejemplo, podemos pensar en la posibilidad de encontrarnos frente a un paciente seropositivo (35).

Diferentes tratamientos han sido propuestos

para mejorar la sintomatología de los pacientes. Mención especial merece el uso de corticoides tópicos y sistémicos (1,35,36), colchicina (37), talidomida, que fue usada por primera vez por el Servicio de Dermatología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona (38-39), y luego por otros autores (40-42). Los enjuagues con clortetraciclina también han sido muy utilizados (17), pero esta sustancia tiene el inconveniente de ocasionar tinciones de diferente intensidad en la cavidad bucal. El ácido acetil salicílico ha sido utilizado en forma de enjuagues y en pastillas efervescentes (1); otros autores, como Collier o Greer, han usado productos más específicos con buenos resultados. Collier (43) ha usado aplicaciones del ácido 5 aminosalicílico en crema y Greer (44) ha utilizado Amlexanox al 5%.

Dada la variabilidad de resultados obtenidos en el tratamiento por los diferentes autores, pensamos que la combinación de dos productos que incidan en los dos aspectos implicados en las aftas (inflamación y sobreinfección) puede ser beneficioso para el control de la sintomatología del proceso.

Material y métodos

Todos los pacientes fueron informados de su participación en un estudio. También se les indicó que podrían estar en el grupo placebo, aspecto que demoraría su tratamiento uno o dos días y que serviría para valorar la evolución de la sintomatología. Fueron excluidos y tratados con los métodos convencionales todos aquellos pacientes que lo desearon.

La muestra fue extraída de la consulta de los profesionales que participan en el estudio.

Con la inestimable colaboración del Dr. Sebastián Gascón, farmacéutico, formulamos una solución con un antibiótico de buena aplicación tópica, neomicina, asociado a un producto antiinflamatorio, acetónido de triamcinolona. El preparado se confeccionó en base a varios criterios:

- Facilidad de aplicación.
- Buen control de la dosis administrada.
- Buena adherencia a la mucosa.
- Escasa absorción sistémica.

Formulamos una solución viscosa con sulfato de neomicina y acetónido de triamcinolona, la formulación se presenta en la Tabla II. Una vez

Tabla II
Formulación de la solución empleada en el tratamiento de los pacientes del Grupo A.

Sulfato de neomicina	1,0%
Acetónido de triamcinolona	0,05(*)
Sacarina	0,9%
EDTA disódico	0,5%
Goma guar	0,5%
Esencia de menta	c.s.
Agua destilada	c.s.p. 100ml.

(*)Nosotros hemos utilizado diferentes proporciones en otras patologías (0,1 y 0,2%)

elaborado el preparado fue probado en cinco voluntarios, incluyendo uno de los autores. En vista de los buenos resultados en el sabor y consistencia del preparado y en base a la utilización de productos previamente comercializados, se decide llevar a cabo un estudio para valorar la eficacia del mismo en el control de la estomatitis aftosa recidivante.

Se realiza un estudio doble ciego en 90 pacientes que presentan los tres cuadros clínicos de la estomatitis aftosa recidivante (Fig. 1). Todos los pacientes presentaban una clínica de no más de 48 horas de evolución y con antecedentes de al menos tres episodios en el último año. Las mujeres embarazadas y aquellas que no usaban un método regular de contracepción fueron excluidas del estudio. También fueron excluidos aquellos pacientes que presentaban hipersensibilidad a alguna de las drogas empleadas en el estudio o los que habían consumido antiin-

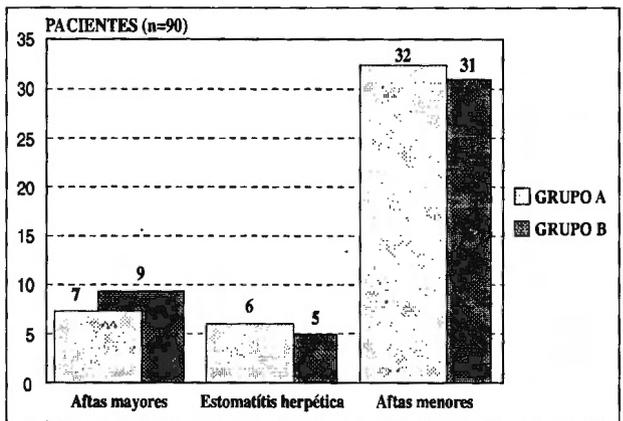


Fig. 1.- Distribución de los pacientes en relación a su patología

Tabla III
Formulación del placebo usado en el tratamiento de los pacientes (Grupo B).

Sacarina	0,9%
EDTA disódico	0,5%
Goma guar	0,5%
Esencia de menta	c.s.
Agua destilada	c.s.p. 100ml.

flamatorios en la última semana. De igual manera fueron apartados todos los pacientes que habían consumido corticosteroides sistémicos en el último mes.

Los pacientes realizan enjuagues con 5 cc de la solución durante tres minutos tres veces al día, durante cuatro días, han de permanecer 20 minutos después del enjuague sin ingerir líquidos o sólidos. La tolerancia y la eficacia del producto es valorada a las 12, 24, 48 y 72 horas.

El grupo A lo componen 45 pacientes y son tratados con la solución activa (Tabla II). El grupo B lo componen 45 pacientes y son tratados con el placebo (Tabla III).

Resultados

La media de edad de la muestra es de 38,31 años y un rango de 16-68 años. En el grupo A la media es de 38,07 con una desviación típica de 14,25, mientras que en el grupo B la media y desviación típica son de 38,55 y 15,04, respectivamente. La proporción de varones es del 35,5% (16 individuos) en el grupo A, frente al 37,7% (17 individuos) en el grupo B. Como podemos ver las muestras son homogéneas frente a estos parámetros (Tabla IV).

Tabla IV
Medias y desviación estándar de la edad y sexo de la población estudiada

	Media de edad	Desviación estándar	Rango de edad	% de varones
Placebo (Grupo A)	38,07	14,25	18-68	35,5%
Solución activa (Grupo B)	38,55	15,04	16-68	37,7%

Tabla V
Média de disconfort y desviación estándar en cada grupo en los diferentes controles.

	Inicio	12h	24h	48h	72h					
Placebo (Grupo A)	9,2	0,6	7,02	1,5	3,4	1,1	2,16	0,9	1,02	0,6
Solución activa (Grupo B)	9,1	0,7	9,05	0,8	8,5	1,2	7,1	1,3	—	—

Los dos grupos son homogéneos con respecto al grado de dolor que presentan al inicio del estudio (media de 9,2 y desviación típica de 0,6) para el grupo A, frente a 9,1 y 0,7 respectivamente en el grupo B (Tabla V).

Todos los pacientes que han recibido la solución activa han mejorado en la sintomatología en las primeras 12-24 horas. Esta mejoría se mantiene e incrementa en los sucesivos controles a las 48 y 72 horas. El estudio de la reducción de las medias muestran datos estadísticamente significativos al 90% desde el primer control a las 12 horas, con un $p < 0,000$ (Tabla 5).

Es significativo apreciar que en las 12 primeras horas 4 pacientes han mejorado en al menos un 50% de su sintomatología, parámetro que representa el 12,5%. Este porcentaje crece hasta el 90% (40 pacientes a las 24 horas).

Al segundo día de tratamiento toda la muestra en la que se utiliza producto activo (grupo A) se encuentra por debajo del 50% de la sintomatología mientras que el 20% de la misma ha mejorado en un 90%. En el tercer día, si bien toda la

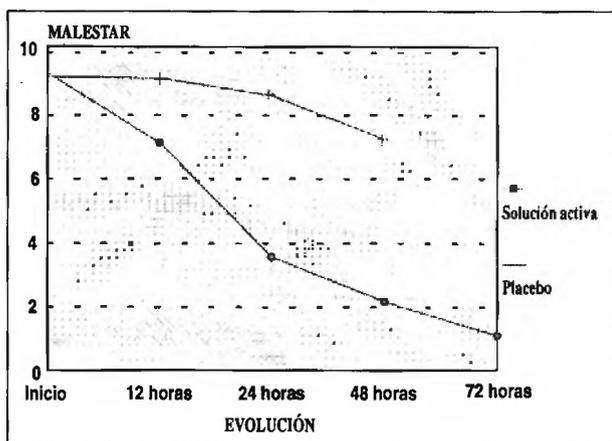


Fig. 2.- Medias de reducción del malestar en cada grupo a las 12, 24, 48 y 72 horas

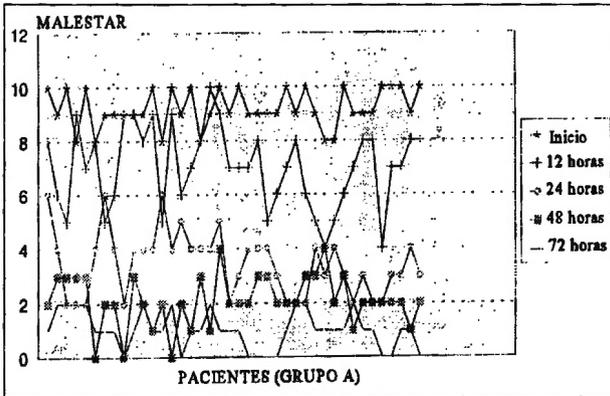


Fig. 3.- Valor medio del grado de malestar en el grupo tratado con la solución activa (Grupo A), en los diferentes controles

muestra continúa por debajo del 50% de sintomatología, el porcentaje que ha mejorado en un 90% asciende al 75% de todos los pacientes.

En la figura 2 se puede apreciar la reducción de las medias en los diferentes controles para los dos grupos y en la Figura 3 los datos de todos los pacientes en los diferentes controles.

En el grupo B (grupo placebo) no se aprecia mejoría a las 12 horas (media 9,05), la reducción que se produce a las 24 horas (media de 8,5) no es estadísticamente significativa, pudiéndose deber al azar y a la evolución autolimitada de la enfermedad. Cinco de los pacientes que han recibido placebo dicen que han mejorado en el grado de malestar en el 50% en el control de las 48 horas, mientras que los otros 40 no han mejorado (90%), todos estos pacientes presentaron mejora de la sintomatología al aplicarles la solución activa (a las 48 horas de iniciado el estudio).

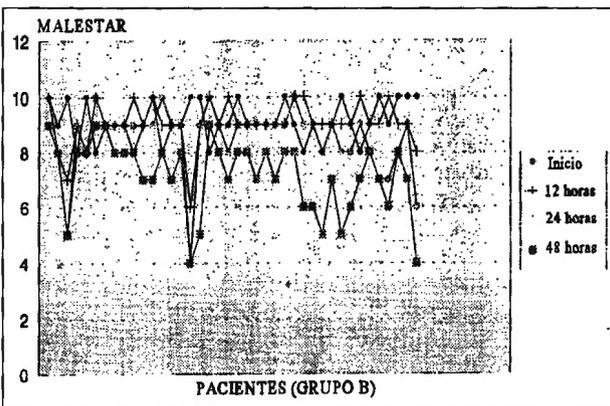


Fig. 4.- Valor medio del grado de malestar en el grupo tratado con placebo (Grupo B), en los diferentes controles

En la figura 4 se puede apreciar los datos del grupo placebo para los diferentes controles.

Discusión

Si comparamos los resultados con los obtenidos por otros autores al usar clorhexidina (1) o colchicina (35) se precisan seis días para la total remisión de la sintomatología. Otros muchos productos, como ya hemos mencionado en la introducción, son utilizados en el tratamiento de esta enfermedad tanto en sus formas menores como mayores. De entre los antibióticos, uno de los más empleados es la clortetraciclina (45,46), basado en el posible componente de sobreinfección de las lesiones. Su uso tiene algunas contraindicaciones como es el posible deterioro dental por su acidez (47), así como las posibles complicaciones gastrointestinales o la fotosensibilidad (47). Por otro lado, el uso combinado con corticoterapia no está suficientemente estudiado (46). Referente al uso de neomicina, si bien es un antibiótico con un amplio espectro de actuación, y con una absorción tópica menor del 5% no se encuentran referencias en la literatura (48). El uso de antibióticos solos o combinados con otras sustancias obtiene buenos resultados en 4-5 días (49). Hay un gran número de estudios que avalan la efectividad de los corticoides en el tratamiento de la estomatitis aftosa recidivante (1,36,46,47,50), se produce un acortamiento en la duración de las lesiones y la mejoría es evidente a partir del tercero o cuarto día. En nuestro preparado la mejora en los síntomas se produce en el primer o segundo día. La solución viscosa que presentamos produce un efecto beneficioso desde el primer enjuague.

En el grupo placebo se produce una mejoría de forma espontánea, aspecto lógico si pensamos que el período de duración de las aftas orales menores se cifra entre 4-14 días (45) mientras que algunos autores hablan de 1-7 días en el 76% de los casos (32). Este período se alarga para las aftas mayores (51). Es indicativo resaltar que en el caso del grupo placebo ninguno de los pacientes con aftas mayores mejoró.

Es también importante resaltar que la clasificación de Grinspan (2) deja un vacío importante a la hora de estandarizar las aftas de más de 10 mm. En nuestro estudio ningún paciente presentaba aftas de más de 20 mm.

Conclusiones

Nuestro producto se ha mostrado útil en el tratamiento sintomático del cuadro de aftas orales recurrentes. Su aspecto más relevante corresponde a la formulación de un antibiótico de escasa absorción sistémica con un corticoide de acción local marcada. También pensamos que juega un papel preponderante la especial formulación realizada que consigue una sustancia viscosa, aspecto importante cuando su lugar de aplicación será la mucosa oral. Es importante valorar estudios a largo plazo actualmente en marcha para el control de las recidivas.

A la vista de los resultados obtenidos nos parece oportuno concluir:

- Queda probada la efectividad en el control de la sintomatología.
- No se presentan efectos secundarios.
- Es fácil de aplicar.
- Muestra un buen control de la dosis administrada.
- Presenta una buena adherencia a la mucosa.

Bibliografía

1. TORRAS, H.: Tratamiento de las aftosis y de la estomatitis aftosa. *Piel*, 1993; 8: 302-305.
2. GRINSPAN, D.: Aftas, aftoides y aftosis. En *Enfermedades de la boca*. 1ª ed., Tomo II, 1518-1559, Ed. Mundi. Buenos Aires, 1973.
3. BOISNIC, S.; TOVARU, S.: Bilan et traitement des aphtoses buccales. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1991; 118: 53-59.
4. STANLEY, H.R.; GRAYKOWSKI, E.A.; BARILE, M.E.: The occurrence of microorganisms in microscopic sections of aphtous and nonaphtous lesions and other oral tissues. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1964; 18: 335-341.
5. DONATSKY, O.; DABELSTEEN, E.: An immunofluorescence study on the humoral immunity to strep. 2A in recurrent aphtous stomatitis. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1974; 82:107-112.
6. HOOKS, J.J.: Possibility of a viral etiology in recurrent aphtous ulcers and Behçet Syndrome. *J. Oral Pathol.*, 1978; 7: 353.
7. VALDÉS, R.; ESGUEP, A.; QUINTEROS, I.; SUÁREZ, M.: Ulceración recurrente oral: ¿es de etiología viral? *Avances en Odontostomatol.*, 1986; 2: 197-202.
8. HOWELL, O.A.: Transtornos del tegumento mucocutáneo. En: *Dermatología en Medicina General*. 3ª ed., II, 1301-1391, Fitzpatrick et al. Editorial Médica Panamericana. 1987 WRAY, D.; FERGUSON, M. M.; HUTCHEON, A.W.: *Nutritional deficiencies in recurrent aphtae*. *J. Oral Path.*, 1978; 7: 418-423.
9. WRAY, D.; FERGUSON, M.M.; HUTCHEON, A.W.: Nutritional deficiencies in recurrent aphtae. *J. Oral Path.*, 1978; 7: 418-423.
10. PORTER, S.R.; SCULLY, C.; FLINT, S.: Hematologic status in recurrent aphtous stomatitis compared with other oral disease. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1988; 66: 41-44.
11. WILSON, C.W.M.: Food sensitivities, teste changes, aphtous ulcers and atopic symptoms in allergic disease. *An. Allergy*, 1980; 44: 302-330.
12. EVERSOLE, L.R.; SHOPPER, T.P.; CHAMBERS, D.W.: Effects of suspected foodstuff challenging agents in the etiology of recurrent aphtous stomatitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pat.*, 1982; 54: 33-38.
13. BARNADAS A.M.: Aftosis oral recidivante. *Piel*, 1986; 3: 21-30.
14. CHIMENOS, E.; FERRÉ, L.; JANÉ, E.; LÓPEZ, J.; PEREJOAN, M.; ROSELLÓ, X.; y otros: Medicina bucal: revisión bibliográfica del año 1992. *Arch. Odontostomatol.*, 1993; 9: 273-276.
15. BASCONES, A.; LLANES, F.: Lesiones vesículo-ampollasas. En: *Medicina Bucal*. Madrid. Ed. Avances, 1991; 519-531.
16. NOLAN, A.; LAMEY, P.J.; MILLIGAN, K.A.; FORSYTH, A.: Recurrent aphtous ulceration and food sensitivity. *J. Oral Pathol. Med.*, 1991; 20: 473-475.
17. GRAYKOWSKI, E.A.; BARILE, M.F.; LEE, W.B.; STANLEY, H.R.: Recurrent aphtous stomatitis. Clinical therapeutic, histopathologic and hypersensitivity aspects. *J.A.M.A.*, 1966; 196: 637-644.
18. RUSO, G.P.; BERNASCONI, C.; FINNA, M.; Di VENERE, E.; LAFORGIA, A.: Aftas y aftosis. Características clínicas, factores etiopatogénicos y estado actual del tratamiento. *Rev. Odontostom. Implantopro.*, 1990; 3: 133-136.
19. BARNADAS, M.A.: Aftosis: Estudio clínico e inmunopatológico. Tesis doctoral. U.A.B., 1983.
20. LINDEMANN, R.A.; RIVIERE, G.P.; SAPP, J.P.: Oral mucosal antigen reactivity during exacerbation and remission phases of recurrent aphtous ulceration. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 60: 175-181, 1985.
21. GREENSPAN, J.S.; GADOL, N.; OLSON, J.A.; HOOVER, C.I.; JACOBSEN, P.L.; SHILLITOE, E.J.; ARMITAGE, G.C.: Lymphocyte function in recurrent aphtous ulceration. *J. Oral Pathol.*, 1985; 592-602.
22. SAVAGE, N.W.; SEYMOUR, G.J.; KRUGER, B.J.: T-Lymphocyte subset changes in recurrent aphtous stomatitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1985; 60: 175-181.
23. ESPARZA C., G.: Aftosis oral recidivante: Estudio clínico, histopatológico y de inmunofluorescencia directa. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, 1990.
24. LEHNER, T.; WELSH, K.I.; BATCHELOR, J.R.: The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçet syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology*, 1982; 47: 581-587.
25. SHOHAT, R.; KALDERON, R.S.; KLEIN, T.; WEINBERGER, A.: Close association of HLA-B51 in person with recurrent aphtous stomatitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1992; 74: 455-458.
26. WRAY, D.; GRAYKOWSKI, E.A.; NOTKINS, A.L.: Role of mucosal injury in initiating recurrent aphtous stomatitis. *Br. Med. J.*, 1981; 283: 1569-1570.
27. BRODY, H.A.; SILVERMANN, Jr S.: Studies on recurrent oral aphtae. Clinical and Laboratory comparisons. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1969; 27: 27-34.
28. PEDERSEN, A.: Psychologic stress and recurrent aphtous ulceration. *J. Oral Pathol.*, 1989; 2: 119-122.

29. VELASCO, E.; MACHUCA, G.; MARTÍNEZ, A.; RIOS, B.; BULLÓN, P.: Influencia de los factores psíquicos sobre la cavidad oral (mecanismos directos). *Arch. Odontostomatol.*, 1994; 10: 258-270.
30. SCULLY, C. COCHRAN, K.M., RUSSELL, R.I.; FERGUSON, M.M.; GHOURI, M.A.K.; LEE, F.D.; MAC DONALD, D.G.; MAC INTYRE, P.B.: Crohn's disease of the mouth: an indicator of intestinal involment. *Gut.*, 1981; 23: 198-20.
31. COOKE, B.E.D.: Recurrent oral ulceration. Abridged report. *Proc. R. Soc. Med.*, 1977; 70: 354.
32. RODRÍGUEZ, A.; URQUÍA, A.; CEBALLOS, A.: Aftosis oral recidivante: estudio epidemiológico, etiológico y clínico sobre 50 casos. *Avan. Odontostomatol.*, 1994; 10: 421-426.
33. LUCAS TOMAS, M.: Lesiones ulcerosas. En: *Medicina Oral*, 1ª ed. Salvat Eds. Barcelona, 1988; 109-125.
34. BAGAN, J.V.; VERA, F.: Estomatitis aftosa recidivante. En: *Patología de la mucosa oral*. 1ª ed. Sintex Latino, S.A. Barcelona. 1989; 46-52.
35. CHIMENOS, E.; MALAGÓN, S.; PÉREZ-ROZAS, M.; CALDENTEY, C.; JANÉ, E.; LÓPEZ, J.; ROSELLÓ, X.: Prevalencia de patología oral en pacientes infectados por el VIH. *Enf. Trans. Sex.*, 1996; 2: 21-26.
36. PIMLOTT, S.J.; WALKER, D.M.: A controlled clinical trial efficacy of topically applied fluocinonide in the treatment of recurrent aphtous ulcerations. *Br. Dent. J.*, 1983; 154: 174-177.
37. DJIAN, B.; SANTONI, A.; GUILLHOU, J.; MEYNADIER, J.: Traitement de l'aphtose vulgaire récidivante par la colchicine. *Nouv. Presse. Med.*, 1982; 11: 3.799.
38. MASCARÓ, J.M.; LECHA, M.; TORRAS, H.: Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic and giant mucocutaneous aphtae and aphtosis. *Arch. Dermatol.*, 1979; 115: 636-637.
39. TORRAS, H.; LECHA, M., MASCARÓ, J.M.: La talidomida en el tratamiento de las aftosis y enfermedad de Behçet. Experiencia de 4 años. *Med. Catan. Iber. Lat. Am.*, 1982; 10: 103-112.
40. GRINSPAN, D.: Significant response of oral aphtosis to thalidomide treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1985; 12: 85-90.
41. EISENBUD, L.; HOROWITZ, I.; KAY, B.: Recurrent aphtous stomatitis of the Beçet's type: successful treatment with thalidomide. *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.*, 1985; 64: 289-292.
42. GRINSPAN, D.; FERNÁNDEZ, G.; AGUERO, S.: Treatment of aphtae with thalidomide. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989; 20: 1060-1063.
43. COLLIER, P.M.; NEIL, S.M.; COPEMAN, P.W.M.: Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphtous ulcers. *Br. J. Dermatol.*, 1992; 126: 185-188.
44. GREER, R.; LINDENMUTH, J.; JUÁREZ, T.; KHANDWALA, A.: A double blind study of topically applied 5% Amlexanox in the treatment of aphtous ulcers. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1993; 51: 243-248.
45. CHIMENOS, E.; JANÉ, E.: Estomatitis aftosa recidivante: revisión bibliográfica. *Arch. Odontostomatol.*, 1991; 7: 412-421.
46. SANCHÍS, J.M.; JIMÉNEZ, Y.: Estomatitis aftosa recidivante: revisión terapéutica. *Oris*, 1991; 5: 301-307.
47. BURGESS, J.A.; JOHNSON, B.D.; SOMMERS, E.: Pharmacological manegement of recurrent oral mucosal ulceration. *Drugs*, 1990; 79: 65-72.
48. MENSA, J.; GATELL, J.M.; CORACHAN, M.; ESCOFET, M.C.; MARTÍNEZ, J.A.; ZAMORA, L.: Guía de terapéutica antimicrobiana, 3ª edic. Edit. Masson-Salvat. Barcelona, 1993; 36-37.
49. BERNADAS, M.A.: Aftosis oral recidivante. *Piel*. 1986; 3: 111-118.
50. SINZ, D.E.; KAUGERS, G.E.: Corticosteroid therapy in general dental practice. *Gen. Dent.*, 1992; 37: 298-300.
51. RODU, B.; MATTINGLY, G.: oral mucosal ulcers: Diagnosis and management, *JADA*, 1992; 123: 83-86.

Correspondencia:

Dr. José López López
 C/ Cartagena, 187, 6º 3ª
 08013 BARCELONA
 Tel.: 385 93 46
 Fax: 385 93 46