

PREMIOS ANUALES DE LA D.N.S.FF.AA. AÑO 1997

Area Odontología  
"PRIMER PREMIO"

**EFFECTOS FARMACOINDUCIDOS  
EN LA CAVIDAD BUCAL**

Cap. (O) Susana Vázquez

**RESUMEN**

Se analizan los efectos farmacoinducidos en la cavidad bucal en su conjunto, revisando la acción de los medicamentos en las diferentes estructuras bucales, (mucosa, dientes, glándulas salivales, sistema neuromuscular, sistema del gusto y las manifestaciones de premalignidad, seudomalignidad y malignidad asociada con medicamentos) justificando el interés diagnóstico y pronóstico. Una revisión del estado actual de los efectos adversos medicamentosos en la cavidad bucal sustenta el interés en estas lesiones considerando a) su gran polimorfismo clínico (al extremo de potencialmente abarcar toda la gama de lesiones elementales de la mucosa y tejidos duros dentales) y b) la gran diversidad de agentes medicamentosos capaces de generarlas, tanto como para solventar la afirmación de Mc Carthy: "cualquier droga es capaz de provocar cualquier tipo de reacción"

**SUMMARY**

The group of Pharmacy-induced effects in the oral cavity is analysed by checking the drugs action in different oral structures (mucous membrane, teeth, salivary gland, neuromuscular system, gustatory system and pre-malignity manifestations, pseudo-malignity and malignity associated with drugs) supporting the diagnosis and prognosis interest. A revision on the present status of the adverse drugs effects on the oral cavity sustains the interest of these lesions, considering a) its great clinical polymorphism (to the extreme of comprising the entire scope of elementary lesions in mucous membrane and hard dental tissues) and b) the great diversity of drug agents which are able to generate them, to the extent of sustaining the affirmation of Mc Carthy: "any drug is able to cause any type of reaction".

**I. INTRODUCCION**

Clínicos y pacientes reconocen por igual, la enorme trascendencia que tienen los medicamentos en la atención médica actual.

El conocimiento de la forma en que actúan las sustancias químicas en la homeostasis corporal y las acciones medicamentosas a nivel molecular constituyen la base para la farmacoterapia racional. Sin embargo, raras veces, los fármacos ejercen sus efectos beneficiosos sin causar, asimismo, efectos adversos. La inevitabilidad de este dilema terapéutico refuerza la declaración de que no existe un solo agente biológicamente activo que sea inocuo.

Un altísimo porcentaje (75% para estadísticas norteamericanas) de las consultas guardan relación con el comienzo o la continuación de la farmacoterapia y los ambulatorios usan, en promedio 3,94 medicamentos por persona.

La administración de esa magnitud predispone a los individuos a reacciones o enfermedades de origen medicamentoso, a interacciones entre uno y otro fármacos y entre el producto medicamentoso y su cuadro patológico.

Los posibles efectos farmacoinducidos en la cavidad bucal incluyen consecuencias directas e indirectas de los fármacos. (3, 4)

Muchos factores deben ser considerados en relación con las reacciones a las drogas, entre ellos: (20)

- A. número de preparaciones disponibles.
- B. diversidad de vías por las que pueden entrar al organismo (además de las vías clásicamente establecidas las drogas pueden incorporarse por pastillas, gomas de mascar, pastas dentales, enjuagatorios bucales etc.)
- C. aspectos médico legales. Aunque desafortunadamente pueden ocurrir casos a pesar del cuidadoso uso de las drogas, el uso indiscriminado encuentra el riesgo.
- D. la detección de las reacciones medicamentosas puede ser difícil por:

1. desconocimiento del paciente a la exposición de sustancias como preservativas o colorantes (muchos alimentos contienen sustancias químicas).

2. rechazo de algunas personas a admitir el uso de algún medicamento.

3. olvido de parte del paciente sobre una medicación particular.

4. fracaso del profesional en ser lo suficientemente persistente en su cuestionario.

La mucosa bucal es uno de los tejidos más frecuentemente sometidos a reacciones medicamentosas, pero también presentan sus efectos los dientes, el sistema del gusto, las glándulas salivales, la articulación temporomandibular, el sistema neuromuscular etc.

Es así que partimos de un enunciado: "cualquier droga puede producir cualquier tipo de reacción", este enunciado sugiere los problemas que se pueden presentar cuando se evalúa un paciente con lesiones bucales que pueden ser debidas al uso de fármacos.

En un momento se sugirió que la sífilis era el gran imitador por sus variadas manifestaciones y por el hecho de que no hubiera órgano o sistema inmune a la invasión por la espiroqueta, hoy en día la reacción a las drogas ha asumido este rol por su frecuencia, por el hecho de que cualquier órgano puede estar involucrado y la variedad de manifestaciones clínicas.

## II. MECANISMOS DE REACCION DE LAS DROGAS (20)

Existen muchos mecanismos diferentes que pueden causar una reacción indeseable. Nuestro concepto global de este tema tan importante puede basarse en un reconocimiento apropiado de las variadas formas en que las drogas pueden producir una "enfermedad clínica".

### A. Mecanismo farmacológico

Por mecanismo farmacológico se entiende un efecto que se puede desarrollar si alguien toma un medicamento en una dosis adecuada por un tiempo suficientemente largo. Probablemente el más común y significativo es el uso de los corticosteroides.

### B. Efectos tóxicos

Algunas drogas como el mercurio, oro y otros metales pesados siempre van acompañados de ciertos riesgos aún en cantidades cuidadosamente administradas por alteración de procesos metabólicos a nivel celular. Además de los metales pesados, las drogas que actúan como antimetabolitos son incluidas en esta categoría. Es así que con el uso de metotrexato los primeros signos de toxicidad han sido erosiones inespecíficas de la mucosa bucal. Los metales pesados se depositan en la encía.

### C. Intolerancia e idiosincrasia

La intolerancia es definida como una desviación cuantitativa en la respuesta a un medicamento, mientras que idiosincrasia significa la respuesta cualitativamente anormal. Bajo este efecto se pueden considerar a las lesiones vegetativas y fungiformes producidas por ioduros y bromuros.

### D. Factores ecológicos

Los bacteriólogos han tomado conciencia de la importancia de la competencia entre las especies desde que los antibióticos trajeron este fenómeno. Reconocemos la incidencia de candidiasis bucales en pacientes que han recibido antibióticos, especialmente de amplio espectro.

### E. Mecanismo indirecto

Como ha sido citado previamente cualquier órgano puede ser afectado por un fármaco particular. Aunque la mucosa bucal no esté directamente involucrada, las reacciones en otros órganos pueden manifestarse en la mucosa bucal. La lesión bucal puede ser la primera demostración de un problema más serio y su reconocimiento como tal debe prevenir reacciones más importantes. La supresión de la formación de cualquiera de los componentes de la sangre circulante puede resultar en lesiones bucales. La pancitopenia puede ser la afección particular, la encía puede ser la primera en presentar lesiones y a menos que el proceso se interrumpa puede llevar a la muerte.

### F. Mecanismo directo.

La acción de medicamentos empleados directamente en la cavidad bucal puede actuar por acción química como las quemaduras por aspirinas; la caries, por el consumo prolongado de medicamentos líquidos con gran contenido de azúcar, esta última área incluye casi todos los medicamentos que se expenden en forma de elixires o jarabes (un jarabe contiene alrededor de 85% de sacarosa) y suelen estar en contacto por largo tiempo con los dientes.

### G. Mecanismo inmunológico

Esta es una alteración adquirida y específica en la capacidad de reaccionar, cumplida a través de un mecanismo de anticuerpos. La mayor parte de las drogas no son antigénicas "per se" de tal modo que cuando entran en el organismo sufren cambios que las hacen antigénicas. Para clarificar y simplificar se pueden dividir las reacciones en dos tipos: el primero es aquel en que los anticuerpos circulantes están presentes, llamada reacción anafiláctica inmediata; la reacción puede ser leve o muy severa. El otro tipo es una reacción retardada en la que están presentes los anticuerpos tisulares fijos; aquí la reacción ocurre a nivel tisular, la mucosa bucal es un lugar frecuente para la localización de anticuerpos tisulares y puede observarse toda una variedad de reacciones subsecuentes.

Por este mecanismo se encuentran una gran variedad de lesiones bucales tales como las reacciones liquenoides, el eritema multiforme, erupciones fijas etc.

### H. Interacciones medicamentosas

Dos o más fármacos administrados de modo simultáneo o en sucesión rápida pueden actuar de manera independiente, pueden interactuar para intensificar o disminuir la magnitud o duración de acción de uno o más de ellos, o interactuar y ocasionar

una reacción no buscada. Además de las interacciones observadas entre los fármacos, es importante recordar que existen interacciones entre los medicamentos y el cuadro patológico. Un fármaco administrado para tratar una enfermedad, puede generar algún efecto adverso en otro cuadro distinto que por lo general es controlado adecuadamente, por ejemplo antibióticos y anticoagulantes.

### III. CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES FARMACOINDUCIDAS EN LA CAVIDAD BUCAL

#### A. EN LA MUCOSA BUCAL

##### A. REACCIONES LIQUENOIDES

##### B. LESIONES AMPOLLARES:

1. tipo pénfigo
2. tipo penfigoides.
3. eritema multiforme en todas sus formas

##### C. REACCIONES LUPOIDES

##### D. ESTOMATITIS ANAFILÁCTICA

##### E. ESTOMATITIS VENENATA

##### F. PIGMENTACIONES

##### G. CANDIDIASIS

#### B. EN LA ENCÍA

##### A. HIPERPLASIAS GINGIVALES

##### B. HEMORRAGIAS GINGIVALES

##### C. DEPÓSITO DE METALES

#### C. EN LOS DIENTES

##### A. CARIES

##### B. PIGMENTACIONES

##### C. ABRASION Y EROSION

#### D. EN LAS GLÁNDULAS SALIVALES

##### A. XEROSTOMÍA

##### B. SIALORREA

##### C. SALIVA ROJA

##### D. AGRANDAMIENTO DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

#### E. EN EL SISTEMA DEL GUSTO

##### A. DISGEUSIA

##### B. HIPOGEUSIA

#### F. EN EL SISTEMA NEUROMUSCULAR

##### A. DISCINECIA TARDÍA

##### B. DOLOR FACIAL

##### C. PARESTESIA TRIGEMINAL

#### H. MANIFESTACIONES DE PREMALIGNIDAD, MALIGNIDAD Y SEUDOMALIGNIDAD DE LAS LESIONES MEDICAMENTOSAS

### IV. DESCRIPCION CLINICA DE LAS LESIONES FARMACO INDUCIDAS

#### A. REACCIONES LIQUENOIDES (15, 14, 17, 21)

Liquen plano y otras reacciones liquenoides ocurren normalmente en la cavidad bucal. Ligadas primariamente por su similitud morfológica, estos desórdenes demuestran rasgos clínicos e histopatológicos similares, significan sin embargo, entidades distintas en términos de causa, diagnóstico y

pronóstico. Esta igualdad clínica hace difícil o imposible de distinguir un liquen plano (LP) de otras diversas condiciones que lo mimetizan.

La mayoría de las lesiones liquenoides representan esencialmente lesiones benignas, un pequeño grupo se reconoce que exhiben displasia epitelial, lo que significa un indicativo potencial de transformación maligna. Esto es significativo en vista de los largos debates sobre si el LP tiene significado cancerizable o constituye una entidad precancerosa, porque algunas displasias liquenoides han sido confundidas con LP.

Es necesario tanto para el clínico como para el patólogo familiarizarse con los patrones clínico-histológicos de los desórdenes liquenoides para desarrollar un racional acercamiento a un preciso diagnóstico y evaluar el pronóstico.

El objetivo, es sintetizando, definir y delinear el LP comparándolo con lesiones que frecuentemente se confunden con él.

#### A. LIQUEN PLANO (15, 24)

Es el prototipo de la lesión liquenoide de la cavidad oral. Es difícil evaluar su frecuencia porque muchos han sido diagnosticados sin confirmación histológica. El LP es una enfermedad cutaneomucosa, de mecanismo inmunológico cuya patogénesis es mera especulación.

Esto justifica considerar el LP como una entidad idiopática.

##### a. Características clínicas:

Es una enfermedad cutaneo-mucosa, las lesiones cutáneas son característicamente pruriginosas, involucran una o más regiones anatómicas, incluyendo tronco, extremidades, genitales, folículos pilosos etc. La lesión elemental consiste en una pápula violácea en líneas o arracimadas con una fina superficie atrófica. Desde el punto de vista oral, el LP es una lesión bilateral, característica fundamental para el diagnóstico, la unilateralidad del proceso es casi detractor y actualmente debe ser atribuido a una lesión liquenoide. Las lesiones son pápulas queratóticas, confluentes, o placas estriadas con áreas eritematosas. La clásica forma hiperplásica es generalmente dolorosa, sin embargo variados síntomas pueden observarse atendiendo a sus formas erosivas, ampollares o atroficas. La condición es crónica con períodos de quiescencia seguido o alternando con períodos de exacerbación.

##### b. Histopatología clásica:

El primero y esencial criterio diagnóstico refleja un mecanismo inmunológico cuyo epicentro patogénico está en las células basales del epitelio. El requisito histológico ha sido establecido y enunciado: una liquefacción de las células basales con una infiltración linfocítica de la submucosa superficial. Esta íntima yuxtaposición de la interfase epitelio estroma resulta en los "dientes de sierra" ,adicionalmente el diagnostico requiere una maduración y citomorfología normal del epitelio.

c. Base inmunológica:

Los conspicuos fenómenos en cascada con citolisis de las células basales involucran los Linfocitos T, presumiblemente el proceso es iniciado por las células de Langerhans por la percepción de antígenos de superficie con activación y proliferación local de macrófagos y células T componente principal del infiltrado inflamatorio. En cambio, como se verá en la displasia liquinoide el factor estimulante inmune es oncogénico provocado por un carcinógeno inductor de neoplasmas.

B. REACCIONES LIQUENOIDES A LAS DROGAS

(15, 14)

Estas son reacciones de piel y mucosas que recuerdan clínica e histológicamente al LP, sin embargo el infiltrado de la superficie epitelial incluye células plasmáticas y eosinófilos e infiltrados perivasculares específicos.

Casos documentados de reacciones liquenoides a las drogas, algunos de los medicamentos más comunmente involucrados incluyen: fenotiacinas, sales de oro, drogas antimaláricas, tetraciclinas, antiinflamatoriosno esteroideos, sulfametoxazol, mercurio.

Dentro de las reacciones liquenoides se clasifican:

- a. Mucositis liquenoide inducida por la canela. (cinnamon inducida) (14, 15)
- b. Reacciones liquenoides de la mucosa bucal en contacto con la amalgama.
- c. Reacciones liquenoides inespecíficas.
- d. Displasias liquenoides.

a. Mucositis liquenoide inducida por la canela:

Reacciones cutáneas y de la mucosa oral son reconocidas después de la exposición a la canela o productos que contengan canela.

Son lesiones que normalmente se presentan como ardor y disconfort acompañado por una mucositis clínica polimorfa, las lesiones pueden ser generalizadas o confinadas a áreas focales de contacto directo con el agente inicial. Estas lesiones han sido documentadas como formas vesiculares, ulcerativas, urticariales, descamativas y con apariencia liquenoide blanca y/o roja. Con el retiro completo de la canela se resuelven en el curso de algunas semanas. Es importante el rol de la historia clínica, recordando caramelos, chicles, pastas dentales, enjuagatorios bucales, helados, tragos y otros productos saborizados. La presentación clínica varía según las formas de contacto. La gíngiva es la más frecuentemente afectada por las pastas dentales y recuerda una "gingivitis de células plasmáticas" y se presenta con edema y eritema. Mucositis eritematosa ocasionalmente se combina con descamación y erosión, quelitis exfoliativa y dermatitis perioral pueden ocurrir. Muchas de estas lesiones se presentan en los bordes laterales de la lengua, lesiones que parecen

parches y se alinean siguiendo el plano oclusal. Lesiones intraorales tienen una base eritematosa pero son predominantemente blancas y resultan de la hiperqueratosis del epitelio.

*Características histológicas.* Usualmente el epitelio alterado por el contacto con la canela provoca acantosis con elongamiento de la lámina suprapapilar, lo más característico es un infiltrado perivascular de linfocitos con ocasionales células plasmáticas y eosinófilos.

*Diagnóstico.* Con un alto índice de suspicacia y conocimiento de las características clínicas el diagnóstico puede ser hecho por la apariencia clínica y la historia de exposición al producto. En ocasiones la biopsia puede estar indicada en formas atípicas o cuando se plantea el diagnóstico diferencial con condiciones severas significativamente vesiculo erosivas o condición neoplásica.

b. Reacciones liquenoides por contacto con la amalgama (15, 5, 14)

Desde el siglo XIX en que el uso de la amalgama dental se difundió este material ha sido asociado por la literatura lega con muchos padecimientos médicos. Una revisión de los efectos adversos del mercurio (Hg) de la amalgama dental puede provocar toxicidad en un pequeño porcentaje (1 a 2%), la frecuencia estimada es de un caso por millón.

Reacciones de hipersensibilidad aguda típicamente aparecen en las primeras 24 horas, raramente reacciones crónicas pueden ocurrir en forma de hipersensibilidad, el antígeno más frecuente es el Hg raramente el Zn, Cu o Ag. Algunos investigadores han denominado estos fenómenos como "galvanismo" o "efecto galvánico" sugiriendo que estos cambios se producen por corrientes eléctricas entre diferentes metales, sin embargo actualmente esta hipótesis es poco aceptada.

Las lesiones son similares clínica e histológicamente similares al LP pero demuestran diferencias en su evolución. Se trata de lesiones liquenoides que no migran y solo involucran la mucosa en contacto directo con la amalgama y desaparecen rápidamente luego de la remoción de la restauración de amalgama adyacente y deberá ser diagnosticada como "reacción liquenoide por contacto con amalgama".

*Características clínicas.* Los sitios más afectados son la zona posterior de las mejillas, la superficie ventral de los bordes laterales de la lengua y la encía adyacente a las amalgamas subgingivales. Las lesiones pueden ser blancas o eritematosas con o sin estrías periféricas.

*Características histológicas.* El material biopsico exhiben numerosas características de LP, la superficie del epitelio puede ser hiperqueratósica o atrófica, áreas de degeneración hidrópica de la basal e infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos pero también de células plasmáticas.

*Diagnóstico.* Es usualmente hecho por las características clínicas, la falta de migración y su relación con una amalgama adyacente.

c. Reacciones liquenoides inespecíficas (14)

Lesiones liquenoides inespecíficas son diagnosticadas como otro tipo de entidades muy diversas, su característica más importante es la ausencia de liquefacción de células basales (que descarta la presencia de un LP) y hay un infiltrado de población mixta.

Las lesiones son clínicamente similares al liquen pero es difícil atribuir el desencadenante, aunque una exhaustiva historia clínica puede encontrar el fármaco relacionado directa o indirectamente.

d. Displasia liquenoide (14, 15)

Displasia con características liquenoides, recientemente asignado el término de "displasia liquenoide" es una entidad distinta histopatológicamente por su propensión a la progresión maligna.

*Características clínicas.* Lesiones de displasia liquenoide (DL) tienen un aspecto similar sino idéntico al LP (particularmente el tipo erosivo) y de otras lesiones liquenoides. El diagnóstico deberá incluir DL sobre todo si hay una historia positiva de exposición a uno o más carcinógenos (tabaco, alcohol) y si la lesión en cuestión es blanca o roja, o eritroleucoplásica, erosiva o si se presenta en sitios orales conocidamente de predisposición al cáncer tales como la superficie lateral y ventral de la lengua, piso de boca y áreas contiguas linguales mandibulares, pilar, paladar blando y complejo de la úvula.

Sin embargo, una lesión aislada en otro sector, especialmente expuesto a elementos oncogénicos con características clínicas dudosas debe requerir la biopsia para el diagnóstico. La recomendación más racional dependerá de la evaluación de cada paciente individual, lo que debe minimizarse es la "inocencia por asociación" que puede disminuir la vigilancia clínica y el seguimiento.

*Características histológicas.* El diagnóstico de DL es realizado con características topográficas y citológicas de displasia, pleomorfismo celular, aumento del cromatismo nuclear etc. todo lo que significa un disturbio en la maduración epitelial.

Es importante considerar que hay una propensión posiblemente mayor que las lesiones medicamentosas sufran cambios malignos comparadas con las idiopáticas. La supresión de la malaria con quinacrina, contribuyó mucho a la victoria de los Aliados en la Segunda Guerra Mundial, pero una proporción de las tropas tratadas sufrió lesiones liquenoides, algunas se convirtieron en lesiones crónicas atróficas en las que se desarrollaron carcinomas. Por ende en el futuro pueden haber más ejemplos de malignidad provocadas por medicamentos a partir de las lesiones producidas por esa causa hoy día.

## 2. LESIONES AMPOLLARES (15, 21, 17, 1)

### 2.A. penfigo y penfigoides

Varios medicamentos pueden guardar relación con las manifestaciones de pénfigo o precipitar la aparición de lesiones penfigoides.

Furosemida es la causa más frecuente, seguidas de sulfonamidas, penicilamina, penicilina y el tratamiento con rayos ultravioletas (PUVA)

En algunos casos, el medicamento por ejemplo penicilamina contiene un grupo de tioles, en otros, la degradación del medicamento por ej. piroxicam contiene azufre.

Pénfigo es el nombre asignado a un grupo de enfermedades autoinmunes caracterizadas por baja adhesividad de las células epiteliales (acantolisis) con resultado de formación de ampollas y descamación de piel y mucosas. El más frecuente es el pénfigo vulgar, las otras variedades incluyen pénfigo vegetante, eritematoso y foliáceo. La enfermedad se caracteriza por autoanticuerpos desencadenados contra los complejos desmosomas epiteliales. Ha sido asociada con factores genéticos y grupos étnicos y puede ocurrir en asociación con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea o Síndrome de Sjogren. Las lesiones orales pueden ser el primer signo de la enfermedad que incluyen ampollas cuya ruptura y colapso conllevan ulceración superficial. Las ampollas coalescen creando amplias zonas de mucosa denudada.

El pénfigo medicamentoso (PM) puede diferir de las diversas formas del idiopático por varias manifestaciones. Puede haber una erupción máculopapular prodrómica, las lesiones más superficiales se asemejan al pénfigo foliáceo, histológicamente puede haber diferentes grados de fragmentación intraepidérmica en lugar de una sola como en el idiopático. Los anticuerpos intercelulares son menos constantes en el PM. Muchos casos cesan después de la supresión del medicamento y el tratamiento con corticoides, sin embargo otros pueden persistir.

Penfigoide cicatrizal, se conoce como penfigoide mucoso, es una enfermedad rara que afecta las superficies mucosas incluyendo la bucal.

La involucreción mucosa ocurre solamente después del desarrollo de lesiones de piel.

Las erupciones penfigoides medicamentosas difieren de la idiopática porque pueden ocurrir en pacientes más jóvenes, puede haber falta relativa de eosinófilos (en este caso la presencia de eosinófilos favorece la forma idiopática y por lo general es un marcador deficiente de la etiología medicamentosa) y la falta de IgE ligada a la membrana basal en inmunofluorescencia directa favorece el efecto medicamentoso. La reacción a la supresión del medicamento y la terapia con corticoides es buena.

De este tipo de enfermedades ampollares, surge también una consideración muy importante en las lesiones de la mucosa bucal. El término de "gingivitis descamativa" antiguamente llamada "gingivosis" que es una designación clínica, no de diagnóstico específico. Muchos casos de "gingivitis descamativa" son diagnosticadas como penfigoide cicatrizal, pénfigo o liquenoide después de la biopsia.

Nisengard y Rogers caracterizaron 174 casos de gingivitis descamativa por el uso de inmunofluorescencia directa de los cuales 25 fueron penfigoide cicatrizal, 41 liquenoides, 4 pénfigos, 1 psoriasis.

### 3. ERITEMA MULTIFORME (15, 3, 4, 21)

El eritema multiforme (EM) se caracteriza por una erupción sobre todo acral, de lesiones en forma de objetivo con ampollamiento central por causa de necrosis epidérmica y fragmentación particularmente en la unión dermoepidérmica. Cuando hay compromiso oral y ocular recibe el nombre de Síndrome de Stevens Johnson (SSJ). Alrededor del 50% de los casos se producen después de una infección como herpes simple y la mitad después de farmacoterapia.

*Características clínicas.* Lo más característico y de lo que deriva su nombre es el polimorfismo de las lesiones en que coexisten lesiones ampollares, necróticas, ulcerativas y costras según el tiempo de la lesión. En la cavidad bucal puede afectar los labios o la mucosa intraoral.

En su forma más grave, el EM constituye la forma de Necrosis Epidérmica Tóxica (NET) que en su aspecto clínico e histológico constituye una forma grave de EM. Extensas áreas de epidermis se exfolian y dejan la dermis viva de forma similar a un gran quemado.

Alrededor del 90% de los casos de NET se deben a farmacoterapia.

En un estudio de Schopf Steihmer la mortalidad por NET fue del 34% y por Síndrome de Stevens Johnson solo 1%, en el estudio citado se observó la incidencia de NET por cada millón de "dosis diarias definidas" de varios medicamentos y se atribuyó la causa en orden 11 descendente a: sulfonamidas, penicilinas, algunos AINE (oxifenbutazona, diclofenac y piroxicam). El EM y el SSJ a los mismos medicamentos.

### C. REACCIONES LUPOIDES (15, 21)

Varios medicamentos, clorpromazina, isoniazida, hidantoína, procainamida, sulfonamidas, anticonceptivos orales, pueden producir un síndrome similar al Lupus. En el 25% de los casos ocurren reacciones cutáneas, son comunes los casos de poliartritis, fiebre, mialgia y manifestaciones pleuropulmonares, pero las lesiones renales y del SNC son menos frecuentes que en casos de Lupus idiopático. Los anticuerpos contra histona y ADN de cadena simple y no de cadena doble y un volumen normal de complemento favorecen el diagnóstico de enfermedad medicamentosa.

*Características clínicas.* En la cavidad bucal se caracteriza por queilitis exfoliativa, aumento del espesor del labio y eversión del mismo y como característica el avance de las lesiones de la semimucosa hacia la piel, en la mucosa yugal se observa una lesión en la parte media muy cambiante, oval, de centro rojo, atrófico y deprimido, puede también afectar la lengua.

El diagnóstico se realiza por la búsqueda de anticuerpos, volumen del complemento y buscando el origen medicamentoso.

### D. 1. ESTOMATITIS ANAFILACTICA

(14, 21, 17, 13, 20)

La estomatitis anafiláctica aparece después de entrar en la circulación un antígeno con formación de IgE y complejos de células mastocitos. Puede ir desde áreas eritematosas discretas a extensas zonas con edemas y aún necrosis tisular.

Las erupciones fijas a las drogas son alteraciones inflamatorias de la mucosa o de la piel que aparecen en algún sitio después de la administración de un antígeno. El vasto número de medicamentos capaz de producir estomatitis anafiláctica (EA) conforman una vasta lista, pero los más involucrados son: antibióticos especialmente penicilinas y las sulfas. La medicación reportada asociada con erupciones fijas son: analgésicos, barbituratos, fenoltaleína, salicilatos, tetraciclinas. Los patrones alterados de la mucosa asociados con la administración sistémica de drogas resultan en diferentes cambios. La mucosa afectada puede exhibir múltiples zonas de eritema o numerosas ulceraciones tipo aftas. Las erupciones fijas presentan áreas localizadas de edema y eritema, algunas pueden desarrollar lesiones vesiculoerosivas

Los medicamentos más involucrados son fenoltaleína y fenobarbital.

### D.2. URTICARIA Y ANGIOEDEMA (17, 21, 20)

De todas las erupciones medicamentosas la urticaria y el angioedema, una variante que afecta sectores más profundos ocupan un segundo lugar en las reacciones. Pueden ser inmunitarios de tipo I o tipo III. La urticaria puede ser una expresión de hipersensibilidad inmediata (tipo I) y ocurrir poco después de administrar el fármaco: penicilinas, medios de contraste radiológico o vacunas desensibilizantes. Puede ser una expresión de hipersensibilidad tipo III (seropatía) con fiebre, eosinofilia, linfadenopatía, artralgias. Los síntomas aparecen entre algunos días y tres semanas después de la administración de medicamentos. En la cavidad bucal las zonas más afectadas son los labios y la lengua.

### E. ESTOMATITIS VENENATA (14, 3, 4, 23, 20)

Es aquella que se presenta cuando el agente está en contacto directo con la mucosa bucal. Puede ser provocada por medicamentos que se disuelven en la boca pero más frecuentemente son los de uso odontológico tales como acrílicos, resinas, clorhexidina. (12). Clínicamente la forma más frecuente de

presentación es eritematosa pero pueden adoptar también formas ulcerativas o aftoides.

El diagnóstico es sencillo por el antecedente de la exposición.

#### F. PIGMENTACIONES

Los anticonceptivos orales, pueden pigmentar la mucosa bucal. Otras formas localizadas pueden ser debidas a tatuajes por amalgama. La pigmentación perioral a fototoxicidad. (14, 21)

Los antimaláricos también producen pigmentación de la mucosa que puede localizarse en el paladar, perioral, mejillas etc. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el Síndrome de Peutz Jeghers, S. de Albrigths y enfermedad de Addison. (13)

#### G. CANDIDIASIS

La *Cándida albicans* es un saprofito de la cavidad bucal y uno de los patógenos más oportunistas. Presenta varias formas clínicas pero la forma más típica de reacción adversa la constituye la llamada "lengua dolorosa antibiótica". Es un desorden producido por el uso prolongado de antibióticos, especialmente de amplio espectro que conlleva a una alteración de la flora bucal favoreciendo el desarrollo de la *Cándida* que no es afectada por el mismo y que prevalece por disminución de otros gérmenes sensibles. La "lengua dolorosa antibiótica" se caracteriza por una depapilación lingual, con eritema y dolor urente.

Otras formas de presentación clínicas pueden ser el "muguet" por el uso prolongado de antibióticos sumado a una inmunodepresión, sin éste último factor es muy raro que el muguet se presente como reacción medicamentosa y fenómeno ecológico.

Las formas comisurales pueden también presentarse como fenómeno asociado con el uso prolongado de medicamentos. (10, 11)

Los corticoides y los inmunosupresores también favorecen la instalación de la candidiasis. (20)

### B. EN LA ENCIA

#### B.1. HIPERPLASIAS GINGIVALES (1, 3, 10,17,21)

Es uno de los fenómenos más conocidos como reacción farmacoinducida. En el año 1939 se publicaron alteraciones gingivales hiperplásicas en enfermos epilépticos tratados con 5.5-difenilhidantoína. La frecuencia publicada de hiperplasia gingival (HG) en enfermos tratados con derivados de la hidantoína es entre 3 y 6%. (21)

Los primeros signos de hiperplasia aparecen en las papilas interdientarias que se hipertrofian, y posteriormente las coronas clínicas de los dientes pueden aparecer cubiertas por una masa sólida de tejido firme, sumamente fibroso.

El mecanismo: al igual que los antagonistas del calcio (nifedipina), la hidantoína influye sobre el metabolismo de este mineral en los fibroblastos, además la fenitoína regula el metabolismo de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) en los fibroblastos gingivales humanos, para ello

aumenta el número de receptores superficiales del EGF.

Además de la HG relacionada con los fármacos anticonvulsivos, recientemente se ha incriminado a otros medicamentos en la producción de HG. Estos fármacos son los llamados "bloqueadores del canal de calcio" dentro de los cuales se encuentra el nifedipino. El crecimiento gingival provocado por el nifedipino y por la ciclosporina puede estar relacionado con un efecto inhibidor dependiente del calcio de las células T, con la consiguiente inmunosupresión. Otros antagonistas del Ca asociados con HG son felodipino, nitrendipino, verapamilo y diltiazem.

La ciclosporina, agente inmunosupresor tiene entre otros efectos secundarios la HG que aparece entre seis y nueve semanas después de comenzado el tratamiento, el sitio de predilección es la papila interdientaria en la zona anterior incisiva pero puede verse en otras localizaciones.

La ciclosporina ejerce una poderosa estimulación sobre el crecimiento de los fibroblastos gingivales. (14)

Las HG asociadas con nifedipino y ciclosporina suelen ser más localizadas que las relacionadas con anticonvulsivos, pero en todas ellas la presencia de placa bacteriana es un factor agravante.

#### B.2. HEMORRAGIA GINGIVAL. (3, 4)

Muchos pacientes consumen anticoagulantes o antiplaquetarios.

Entre los primeros, los más comunes son dicumarol, warfarina sódica y heparina, entre los segundos están ácido acetil salicílico, etc.

Estos pacientes pueden presentar hemorragias o petequias gingivales en ausencia de inflamación. El antecedente de la ingesta del medicamento y la prueba de "proporción normalizada internacional" INR para identificar la capacidad de coagulación de los pacientes que toman anticoagulantes o tiempo de tromboplastina parcial para los heparinizados hacen el diagnóstico.

#### B.3. DEPOSITO DE METALES (11, 21, 13)

Los metales actúan por mecanismo fundamentalmente tóxico, pocos son los de uso medicamentoso tales como las sales de oro, en la mayor parte de los casos las lesiones aparecen por uso laboral o accidental.

El cadmio y el cobre provocan ribetes gingivales, el primero de color dorado pero más característico es la pigmentación amarilla de los dientes que es indeleble, el cobre provoca en la encía un ribete verde azulado. También el mercurio produce la "liséré" mercurial o sea la pigmentación grisácea de la encía, también hay en este caso lesiones necróticas, eritematosas, dolorosas, periodontitis, las lesiones bucales se atribuyen a un fenómeno de biotropismo, exaltado por la eliminación del metal por la encía y mucosa bucal.

Los compuestos de oro inyectados por vía intravenosa causan un efecto supresivo en la artritis reumatoidea, pero poseen una toxicidad potencial,

como en el caso de otros metales pesados, la excreción es muy lenta. La estomatitis inducida por el oro puede aparecer en cualquier punto de la mucosa bucal, aún cuando la cara ventral de la lengua y el piso de la boca son los sitios más afectados en forma de ulceraciones inespecíficas, erupciones semejantes al LP, atrofia de las papilas filiformes de la lengua y eritema difuso.

#### D. EN LOS DIENTES

##### D.1. CARIES (3, 4)

La caries dental puede verse favorecida por el uso de medicamentos con alto contenido de azúcar como los jarabes que contienen un importante porcentaje de sacarosa (alrededor de 85%).

Medicamentos de uso común con gran contenido de azúcar son: clorotrimeton, dilantin suspensión, eritromicina solución, lanoxín elixir, fenobarbital elixir, algunos laxantes.

##### D.2. PIGMENTACIONES DENTARIAS (3, 24)

Las pigmentaciones dentarias pueden ser extrínsecas o intrínsecas.

El ejemplo más típico de pigmentación endógena de los dientes por efecto medicamentoso es el de las tetracinas. Se produce cambio de color en dientes primarios y permanentes como consecuencia del depósito de tetraciclina durante regímenes terapéuticos en la mujer embarazada o en el niño pequeño. Las tetraciclinas y sus homólogos tienen una afinidad selectiva para depositarse en el hueso y tejidos dentarios posiblemente mediante la formación de un complejo con iones de Ca en la superficie de los cristales de hidroxiapatita. La porción pigmentada del diente está determinada por la fase de desarrollo dental en el momento de la administración del fármaco. Como la tetraciclina cruza la barrera placentaria, afecta dientes primarios en desarrollo, es posible establecer la edad a que se administró remitiéndose a un cuadro cronológico de la odontogénesis. Los dientes afectados tienen una coloración amarillenta o gris pardusca que se torna gradualmente pardusca después de la exposición a la luz. La tetraciclina da fluorescencia a la luz ultravioleta, los dientes pigmentados por ella también dan fluorescencia amarilla clara que va disminuyendo con el tiempo.

Otro elemento de pigmentación dentaria intrínseca es el fluor en dosis superiores a las establecidas para uso preventivo. Es difícil la fluorosis como efecto medicamentoso ya que las dosis están bien establecidas para cada edad. Es más probable su presentación en regiones donde las aguas están naturalmente floreadas en dosis superiores a 1 ppm.

La clorhexidina, un agente farmacológico muy difundido de uso odontológico es capaz de producir decoloración dentaria así como alteraciones del gusto y descamación del epitelio oral y manchas blancas en la mucosa. Su uso terapéutico como preventivo en la formación de placa es a concentraciones de 0.1% a 0.2%. (17, 21, 12)

##### D.3. ABRASION DENTARIA

Es fundamentalmente un fenómeno físico pero puede ser provocada por abrasivos interpuestos entre las caras oclusales. Se citan como provocadores de este fenómeno: abrasivos, (pastas dentales) fluoruros y colorantes.

##### D.4. EROSION DENTARIA

Esta alteración ocurre fundamentalmente en los cuellos dentarios y en las superficies vestibulares subgingivales. La causa más frecuente es la fluxión dentaria y el exudado gingival, pero algunas sustancias como los fluoruros tópicos (estañoso) y las sustancias reveladoras de placa podrían favorecerla.

#### E. ALTERACIONES DE LAS GLANDULAS SALIVALES

##### E.1. XEROSTOMIA (3, 4, 2, 16, 20, 25)

Es un efecto adverso frecuente, que acompaña el consumo de algunos medicamentos y se consideran que tienen dicha propiedad más de 375 productos medicamentosos. Entre los problemas que surgen de la xerostomía se encuentran: caries, enfermedad periodontal, dificultad para la masticación y deglución, perturbaciones del gusto, micosis, dolor generalizado de boca (estomatodinia o síndrome de boca urente) sialoadenitis. Entre los medicamentos que producen xerostomía se encuentran: anticolinérgicos (atropina, escopolamina), antihistamínicos (difenhidramina), antisicóticos (clorpromacina), analgésicos narcóticos (morfina, meperidina), anticonvulsivos (carbamezapina), simpaticomiméticos (efedrina), ansiolíticos (benzo-diacepinas), miorelajantes (orfenadrina). (9, 25, 26)

##### D.2. SIALORREA (3, 4, 2)

La sialorrea, denominada también ptialismo, hipersalivación etc. puede corresponder también a un efecto medicamentoso. Tiene menor consecuencia clínica que la xerostomía pero es un fenómeno desagradable para el paciente. Los medicamentos involucrados son: pilocarpina, neostigmina, litio, aldosterona, apomorfina, nitracepan.

##### D.3. SALIVA ROJA

Un fenómeno muy poco común es la aparición de saliva roja por ingesta de medicamentos y eliminación del mismo por la saliva. Está documentado con el uso de rifampicina.

##### D.4. AGRANDAMIENTO DE LAS GLANDULAS SALIVALES

Se sabe que la fluoxetina que es un antidepresor bicíclico causa úlceras intrabucales y agrandamiento de las glándulas salivales. Clonhexidina, fenilbutazona, compuestos yodados, trourecilo, catecoleminas, fenotiecinas, etc. Recientemente también se ha señalado el piroxicam, un antiinflamatorio no esteroide como productor también de este efecto. (3, 4)

#### D.5. DOLOR EN LAS GLANDULAS SALIVALES

Algunos medicamentos provocan dolor en las glándulas salivales con o sin agrandamiento concomitante. Han sido informados con citotóxicos, guanetidina y metildopa.

#### E. ALTERACIONES DEL SISTEMA DEL GUSTO

(3, 8, 13)

Se definen como una menor discriminación de las cualidades primarias del gusto (dulce, ácido, salado, amargo y tal vez metálico).

Se desconoce la prevalencia de los trastornos del gusto y es probable que la mayoría sufra trastornos olfatorios y no del gusto. No hay una definición de pérdida del gusto que sea aceptada de manera uniforme. Las disgeusias (sabores fantasmas o distorsionados) son más frecuente.

La disgeusia es un sabor persistente, anormal. Su manifestación en ausencia de estimulación gustativa recibe el nombre de sabor fantasma. Estos solo deben poseer cualidades identificables por el sistema del gusto, en consecuencia han de ser dulces, amargos, salados, cualquier otro término como "rancio" "podrido" incluye el sistema olfatorio y se trata de una parosmia. La información actual proviene de informes y casos publicados. La publicación de Drug Interaction and Side Effects Index menciona 217 fármacos para los cuales se comunican trastornos del gusto. La relación temporal entre el inicio de la medicación y el síntoma no siempre es clara. Con los inhibidores de la enzima aniotensina convertasa se comunicaron retrasos de hasta tres meses entre el inicio de la medicación y el comienzo del trastorno gustativo. Luego de suprimir la medicación los síntomas persistieron hasta 2 años.

Diversos mecanismos pueden intervenir. Algunos afectan de manera directa el sistema del gusto, otros en forma indirecta. Por ejemplo, cualquier medicamento que inhiba la salivación puede afectar el gusto mediante la reducción del transporte del soluto o alteraciones en la composición salival. También se reconocen casos de transducción alterada. Al parecer, la amilorida afecta la percepción de sal por su acción sobre las vías del sodio. La clorhexidina altera la función gustativa por su fijación con moléculas específicas de receptores de sodio en la papila gustativa. Los medicamentos con un radical sulfhidriilo son uno de los grupos farmacológicos sobre los cuales se informa más a menudo la producción de disgeusia o pérdida gustativa. Se incluyen ciertos antiartríticos (penicilamina), los inhibidores de la angiotensina convertasa (captopril).

Los trastornos del gusto pueden tener como consecuencia la sobreutilización de sal o azúcar, un déficit de alimentos específicos o una menor ingestión calórica total.

#### F. EN EL SISTEMA NEUROMUSCULAR.

##### F.1. DISCINESIA TARDIA (7, 3, 4)

Es el resultado del uso de neurolepticos, por lo común fenotiacinas.

El trastorno incluye movimientos repetitivos, incontrolables de labios, lengua y boca que a veces surge meses después de haber ingerido el fármaco. Es irreversible y puede disminuir la capacidad del individuo para usar prótesis dentales completas y complicar la atención dental corriente.

##### F.2. DOLOR FACIAL (26, 22, 27)

Algunos medicamentos pueden ocasionar dolor facial con sistematización trigeminal pero sin las características de unilateralidad de las neuralgias. Se ha informado con fenotiacinas, stilbamide y vinca alcaloides. Es un elemento importante a considerar a la hora de hacer un diagnóstico de dolor facial.

##### F.3. PARESTESIA TRIGEMINAL (3)

Medicamentos como ciclosporina, ergotamina, inhibidores de la monoaminoxidasa, ácido nalidixico, propanolol, estreptomycin por citar los más usados son capaces de producir parestesias en el área trigeminal. Estas parestesias se presentan con características de "hormigueos", hipoestesis e hiperestesis.

#### H. MANIFESTACIONES DE PREMALIGNIDAD, MALIGNIDAD Y SEUDOMALIGNIDAD DE LAS LESIONES FARMACOINDUCIDAS

(15, 17, 21)

Los medicamentos pueden facilitar las manifestaciones de premalignidad, malignidad yseudomalignidad.

La función del sistema inmunitario en la inhibición de la malignidad se manifiesta en la mayor incidencia de neoplasias cutáneas en pacientes tratados con inmunosupresores. Muchos pacientes con trasplante renal tratados con azatioprina tenían lesiones verrugosas e hiperqueratosis, 25% queratosis solares premalignas o enfermedad de Bowen y 12% tumores cutáneos francamente malignos (epiteliomas de células basales). Se ha sugerido que la 6-tioguanina, el metabolito de la azatioprina tiene importancia etiológica. En pacientes tratados con ciclosporina mostró una incidencia aún mayor.

El sarcoma de Kaposi o sarcoma hemorrágico idiopático múltiple, es una afección neoplásica derivada del mesénquima vasoformador primitivo que se caracteriza por la aparición de múltiples tumores cutáneos, la enfermedad es más frecuente entre los sujetos de raza negra del Africa central, pero en los últimos años se ha relacionado con el Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA) y como complicación de tratamientos inmunosupresores. Ocasionalmente las lesiones orales pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Las manifestaciones orales generalmente en forma de lesiones bien delimitadas, blandas, formando relieve, de color rojo púrpura se hallan con mayor frecuencia en el paladar, labios y lengua. Se lo ha observado después del tratamiento con azatioprina.

La importancia de la inmunosupresión en las manifestaciones de melanoma maligno y otras lesiones melanocíticas se amplían al demostrar un exceso de

nevus melanocíticos en los niños que reciben quimioterapia.

El Síndrome de pseudolinfoma se caracteriza por fiebre, erupción generalizada y linfadenopatía. Guarda relación principalmente con la terapia anticonvulsiva, sobre todo con hidantoína y carbamezapina. También se han registrado casos después del tratamiento con mexiletina, penicilamina.

Varía al punto, hasta el cual simulan casos de micosis fungoides y otros linfomas cutáneos en los exámenes clínicos. Las lesiones cutáneas pueden desaparecer inmediatamente a la supresión del medicamento, lo que no sucede cuando hay compromiso de los ganglios linfáticos. Por ende, el mayor peligro para el paciente portador de pseudolinfoma cutáneo es tal vez la falta de reconocimiento de la enfermedad y la probabilidad de un tratamiento inadecuado.

Una relación final de los medicamentos con la malignidad es la propensión posiblemente mayor de que las lesiones medicamentosas sufran cambios malignos al compararlas con las idiopáticas. Tal lo visto con respecto al LP y la displasia liquenoide DL. El LP idiopático en sus formas típicas tiene pocas probabilidades de malignizarse. Las lesiones liquenoides producidas por los antimaláricos en las tropas tratadas durante la Segunda Guerra Mundial se han transformado en carcinomas muchas de ellas. (15)

## CONCLUSIONES

El uso de medicamentos es un artículo de consumo en la sociedad actual y tiende a acrecentarse con el aumento del promedio de vida.

Cada año se aprueban nuevos fármacos y surgen nuevas interacciones en relación con los ya existentes. La cavidad bucal es uno de los territorios más afectados. El gran polimorfismo clínico de estas lesiones y su similitud con enfermedades de otra naturaleza hablan por sí mismo de la importancia del diagnóstico en el momento de evaluar clínicamente un paciente. Entre los factores fundamentales para corroborar el diagnóstico están el interrogatorio metódico y la exploración detenida del paciente tratando de evitar la "inocencia por asociación". El clínico debe valorar con enorme cuidado a sus pacientes en busca de diversas enfermedades y el consumo de múltiples fármacos antes de etiquetar un diagnóstico y especialmente antes de comenzar una nueva farmacoterapia. En muchos casos, debemos descansar sobre el juicio clínico para atribuir una reacción particular a una medicación sospechosa de haberla producido. Podemos hacerle al paciente un beneficio considerable o un gran daño con la decisión de suspender una medicación.

Frente a lesiones de la mucosa bucal inespecíficas debe tenerse presente siempre que productos contenidos en alimentos, golosinas, tragos pueden contener saborizantes, colorantes o conservadores capaces de provocar dichas lesiones (lesiones liquenoides cinnamón inducidas).

Es importante descartar cualquier enfermedad debida a otras causas (pénfigos, penfigoides, lupus) antes de atribuirlo a una reacción medicamentosa.

Debe evitarse el uso innecesario de medicamentos especialmente si se tienen dudas sobre la exacta naturaleza de la enfermedad. Decidida una terapéutica medicamentosa debe tenerse un conocimiento completo de la droga prescrita, la acción, la dosis y los efectos colaterales teniendo en cuenta que algunos efectos secundarios aparecen en determinados pacientes y no en todos.

Algunos medicamentos provocan efectos irreversibles como la discinesia tardía y en otras circunstancias el retiro de la medicación no se acompaña de la desaparición inmediata de los síntomas o signos (como por ejemplo los trastornos del gusto), lo que demuestra la importancia de conocerlos.

Un capítulo muy importante es el relacionado con la malignidad y premalignidad de las lesiones medicamentosas. Como se citó anteriormente los antimaláricos usados durante la 2ª Guerra Mundial provocaron displasias liquenoides muchas de las cuales se transformaron en carcinomas. Aún no sabemos si en el futuro otras lesiones podrán tener el mismo origen y pronóstico.

Los inmunosupresores favorecen la instalación del cáncer por lo que el examen bucal debe incluirse siempre en la revaloración continua de estos pacientes.

El uso de medicamentos en la embarazada y en el lactante puede dejar secuelas permanentes en la dentición.

Es fundamental entonces tener presente en el momento del diagnóstico la posibilidad de reacción medicamentosa, la valoración de un tratamiento instaurado, la posibilidad de lesiones cancerizables y de secuelas permanentes.

En suma es un tema de interés creciente para médicos, odontólogos y farmacólogos. A su vez de estas tres vertientes llegan aportes para esclarecerlo y actualizarlo.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) BAKER KA, ETTINGER RL. Intrea-oral effects of drugs in elderly persons. *Gerodontics* 1:111, 1985.
- (2) BAUM BJ. Evaluation of stimulate parotid saliva flow rate in different age groups. *J Dent Res.* 60:1292,1981
- (3) CLINICAS ODONTOLOGICAS DE NORTEAMÉRICA. Vol 4/1994 *Farmacodontología.* 742-759.
- (4) Clínicas Odont. de Norteamérica. Volumen 3/1984 *Farmacología y terapéutica.*
- (5) Council on Dental Materials, Instruments, and Equipment. American Dental Association status report on the occurrence of galvanic coorotion in the mouth and its potential effects. *J Am Dent Assoc* 115:783,1987

- (6) COLT HG, SHAPIRO AP. Drug induced illness as a cause for admission to a community hospital. J Am Geriatr Soc 37:323,1989
- (7) CHIODO GT, ROSESTEIN DI. Tardive dyskinesia Gen Dent 38:289,1990.
- (8) DEEMS DA, DOTY RL, SETTLE RG. Smell and taste disorders. A study of 750 patients from University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch Otolaryngol Head and Neck Surgery 117:519,1991.
- (9) GORSKY DMD, SILMERMAN SR, CHINN H. Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome. Oral Surgery 72:192,1991.
- (10) GRINSPAN, DAVID. Enfermedades de la encía. 1739:1771. Enfermedades de la boca. Editorial Mundi. 1975.
- (11) GRINSPAN, DAVID. Intoxicaciones crónicas. 1283:1299. Enfermedades de la boca. Editorial Mundi 1975.
- (12) HESPO HU, BJORNLAND T. Side effects and patient acceptance of 0,2% versus 0,1% chlorhexidine used as post-operative mouthwash. Oral Maxillofac Surg 17:17 1988.
- (13) LASKARIS, GEORGE. Oral Diseases. Effects drugs induced. 68.79.1994.
- (14) Neville. Damm. Oral y maxillofac. Pathology De. Saunders. 1995.
- (15) Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. August 1994. Vol 6 Number 3.
- (16) PERSSON RE, IZUTSU KT. Differences in salivary flow rates in elderly subjects using xerostomatoc medications Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 72:42 1991.
- (17) PINDBORG. Masson-Salvat. Enfermedades de la mucosa oral. 324:344, 1992
- (18) SHARAV Y, SINGER E. The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. Pain 31:1999, 1987.
- (19) SALTZ BL, WOERNER MG. Prospective study of tardive dyskinesia incidence in the elderly. JAMA 81:115, 1991.
- (20) SHKLAR MC CARTHY. Enfermedades de la mucosa oral. 1995
- (21) STASSBURG M. Diseases of the oral mucosa. Quintessence Publishing Co. Chapter 31; 671:712, 1994.
- (22) SINGER E. Pain control in dentistry. Management of chronic orofacial pain. 8: 114, 1987
- (23) SIEGEL MA. Medication can induce severe ulcerations. J Am Assoc 22:75, 1991
- (24) SHAFER WG, HINE MK, LEVI BM. Textbook of Oral Pathology. Saunders 583:584, 1983
- (25) SKIEMORE-ROTH MOSBYS 1992. Nursing Drug Reference. Year-Book 83, 1992.
- (26) YONTCHEV E, HEDEGARD B. Reported symptoms, diseases and medications of patients with orofacial discomfort complaints. J Oral Maxillofac Surg 15:35, 1986.
- (27) ZISKIN DE, MOULTON R. Glossodynia A Study of orolingual pain. J Am Dent Assoc 33:1423.