

Estomatitis aftosa: una consulta frecuente en atención primaria

P. Riera Ras^a y R.M. Ras Monleón^b

^aSección de Odontología. ABS Almacelles. Lleida. ^bServicio de Bioquímica del CS Vall d'Hebron. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Una consulta médica habitual en atención primaria, tanto para el odontólogo como para el médico general, es la presencia de úlceras (también denominadas aftas) en la mucosa bucal, que pueden presentarse aisladas o en el curso de otras enfermedades. Según su evolución puede ser una enfermedad aguda o bien crónica. La forma crónica, que es la que motiva una mayor dificultad en el manejo, se denomina estomatitis aftosa recidivante o aftosis oral recurrente. Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica cuya manifestación principal es la aparición de una o varias úlceras dolorosas en la mucosa oral y que puede presentarse en forma de brotes tras periodos de remisión total o parcial¹⁻³.

La presencia de aftas es una enfermedad que se conoce desde hace mucho tiempo y su aparición viene determinada por procesos que, a veces, son fácilmente reconocibles, aunque en ocasiones tienen una etiología desconocida. Las causas más frecuentes de estomatitis aftosa son: *a*) una cierta predisposición genética; *b*) factores infecciosos (bacterias, virus y hongos); *c*) factores locales (traumatismos, productos tóxicos e irritativos); *d*) factores inmunológicos; *e*) enfermedades sistémicas, y *f*) otros factores. Los estudios histológicos de las lesiones muestran unas características inespecíficas de necrosis e infiltraciones de leucocitos (neutrófilos, linfocitos y monocitos) y bacterias, con una reacción inflamatoria y edematosa. Todo ello recubierto por una capa de fibrina que confiere a la lesión un aspecto blanquecino característico.

Clínicamente pueden distinguirse tres formas, según las dimensiones y el número de las lesiones: la estomatitis aftosa menor, la mayor y la herpetiforme^{1,4,5}. Generalmente producen molestias y, en ocasiones, dolor más o menos intenso, que hace que el paciente consulte al odontólogo o al médico general si previamente la higiene bucal y los co-

lutorios habituales no le resuelven la situación. La importancia de esta consulta médica en atención primaria radica en la elevada prevalencia de esta enfermedad.

Los tratamientos ensayados son múltiples, variados y no son específicos. En general, se utilizan tratamientos sintomáticos por vía local con antibióticos, antisépticos, analgésicos y corticoides. En casos más graves o resistentes se puede establecer un tratamiento general, con un aporte suplementario de vitaminas, minerales, y la inclusión de fármacos que aumenten la actividad inmunitaria. En otras ocasiones, cuando exista una enfermedad principal que provoque la aparición de las aftas, ésta deberá ser tratada específicamente^{1,3,6}.

CONCEPTOS Y TIPOS DE ESTOMATITIS AFTOSA

Se denominan aftas orales una o varias lesiones ulcerosas que aparecen en la mucosa bucal. Generalmente son dolorosas y persisten durante días. Pueden remitir espontáneamente, pero en otros casos perduran o reaparecen tras un período de remisión en forma de brotes que cronifican la enfermedad, en este caso se denomina estomatitis aftosa recurrente o aftosis oral recidivante. Según el tamaño y el número de las lesiones se pueden distinguir tres formas: menor, mayor y herpetiforme, tal como describiremos más adelante¹⁻³.

EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una enfermedad de la mucosa oral, en general benigna y muy frecuente, con una prevalencia que se cifra entre el 5 y el 60%. Esta gran variación en la prevalencia depende de los criterios utilizados en los diferentes estudios realizados, ya que unos la determinan dentro de una población presuntamente sana y otros estudian la prevalencia dentro de otras enfermedades asociadas, que pueden ser benignas o más graves. Es más frecuente la lesión única, que puede aparecer aislada, pero los casos más graves, a menudo crónicos, con menor prevalencia, y que clínicamente corresponden a una aftosis recidivante, se dan en el curso de enfermedades sistémicas o de alteraciones que afectan especialmente al sistema inmunológico^{1,5,7,8}.

Correspondencia: Dra. R. M. Ras Monleón.
C/ Bosc, 19. 08017 Barcelona.

SEMERGEN: 2000; 26: 186-191.

Paradójicamente se ha descrito una mayor prevalencia en los países desarrollados, como EE.UU. y Europa, donde las medidas higiénicas y la alimentación son más correctas. En cambio, parece que la prevalencia en América del Sur y en países árabes es menor^{9,10}. En general, se ha descrito que esta enfermedad es más común en las mujeres, especialmente en la menopausia, y también, para ambos sexos, es más frecuente en el período de edad que se sitúa entre los 20 y los 50 años.

ETIOPATOGENIA

La mayoría de estudios realizados sugieren que las causas de la estomatitis aftosa son difíciles de establecer en cada caso, aunque se proponen diferentes factores que predisponen o inducen su aparición, como son factores genéticos, factores infecciosos (bacterias, virus y hongos), factores locales (traumatismos, productos tóxicos e irritativos), enfermedades sistémicas, y otras causas¹¹⁻¹⁵. Estos factores se resumen en la tabla 1.

Factores genéticos

Diversos estudios sugieren una mayor frecuencia de aftosis en ciertas familias. Los hijos cuyos progenitores sufren esta enfermedad alguna vez en su vida tienen una mayor posibilidad de padecerla. También se ha investigado en los gemelos homocigotos y se confirma una mayor incidencia que en los heterocigotos¹¹.

Factores infecciosos

Bacterias

Se asientan en la mucosa oral, especialmente estreptococos. También en el curso de la tuberculosis o de la sífilis se desarrollan microorganismos que determinan alteraciones inmunológicas generales o locales en las células de Langerhans de la mucosa oral.

Virus

Diversos estudios demuestran la presencia de virus en las lesiones aftosas. La etiología viral y la autoinmune quizás sean las que hayan sido motivo de mayores investigaciones y controversias que todavía continúan, aunque actualmente la teoría viral tiene mayores adeptos. Se ha observado que la aftosis es especialmente grave en pacientes infectados por el VIH, cuyas graves alteraciones inmunitarias conducirían a la colonización viral de la lesión. También en el curso del herpes zoster y de otras viriasis, las lesiones pueden contener citomegalovirus, papilomavirus, adenomavirus, herpes simple, virus de la varicela, entre otros. Los fármacos antivirales, como el aciclovir, cuyos resultados a nivel general son esperanzadores, no parece que en las aftas, a nivel local, obtengan resultados concluyentes.

Hongos

Diversos hongos pueden ser causa de las lesiones o anidar posteriormente en ellas, especialmente *Candida albicans* y también la histoplasmosis. Esta última es una micosis poco frecuente en nuestro medio, pero es endémica en ciertas

regiones de América y África, y puede ser causa de la aparición de lesiones aftosas. Se ha descrito que las manifestaciones orales de la histoplasmosis están presentes en el 30-50% de los casos. El diagnóstico se realiza por los síntomas clínicos de la enfermedad primaria, las pruebas serológicas y la demostración de los hongos mediante cultivo o el estudio anatomopatológico¹²⁻¹⁵.

Factores locales

Ciertos traumatismos, como las mordeduras accidentales de la mucosa oral y, frecuentemente, de la lengua, y el rozamiento de piezas dentales o prótesis sobre la mucosa; también la ingesta de productos tóxicos, como la lejía o sosa cáustica, ciertos fármacos, como la aspirina, y otros agentes irritantes podrían ser causa de la aparición de aftas¹⁶⁻¹⁸.

Factores inmunológicos

Numerosos estudios indican la importancia de las alteraciones inmunológicas, ya sea a nivel local o general, como causa de la estomatitis aftosa. Los estudios anatomopatológicos demuestran que las úlceras presentan una infiltración inflamatoria con leucocitos polinucleares, mononucleares y monocitos. En la primera fase y la fase de curación predominan los linfocitos CD4 y en la fase ulcerativa los linfocitos CD8. En la lesión se encuentran antígenos de histocompatibilidad del tipo I y II que causan la reacción citotóxica al ponerse en contacto con los linfocitos T. Se produce también una vasculitis por depósitos de inmunocomplejos. Se ha demostrado la existencia de inmunoglobulinas, complementos y anticuerpos antitejido en las lesiones. En sangre se han estudiado las variaciones de la concentración (en general se observa un aumento) de las diferentes inmunoglobu-

Tabla 1. Etiología de la estomatitis aftosa

Factores genéticos

Predisposición familiar

Factores infecciosos

Bacterias: estreptococos

Virus: adenomavirus, papilomavirus, citomegalovirus, herpesvirus, VIH

Hongos: *Candida albicans*, histoplasmosis

Factores locales

Traumatismos: mordeduras, rozamiento de piezas dentales y prótesis

Productos tóxicos o irritantes

Fármacos

Factores inmunológicos

A nivel local: reacciones cruzadas

A nivel general: enfermedades inmunológicas, inmunodeficiencias, VIH

Enfermedades sistémicas

Déficit de vitaminas y minerales, dietas inadecuadas, malnutrición, malabsorción intestinal, anemias ferropénicas

Enfermedades hematológicas graves

Enfermedad de Crohn, tuberculosis, sífilis, VIH

Otros factores

Menopausia, alteraciones hormonales, tratamientos anticonceptivos, estado premenstrual, depresión, ansiedad

linas IgA, IgG (y subfracciones), IGM, IgD e IgE, aunque los resultados no son concluyentes por lo variados. Por otra parte, se ha descrito la presencia de aftas en las inmunodeficiencias. También se ha comprobado, en los casos graves, el aumento en sangre de la concentración de proteínas de la fase aguda, como son la PCR, y de la beta₂ microglobulina, y está en estudio el papel que todos estos factores inmunológicos puedan ejercer en la etiopatogenia de esta enfermedad. Se ha demostrado la existencia de reacciones inmunológicas cruzadas entre diferentes microorganismos, especialmente los estreptococos, y ciertas proteínas de las células de Langerhans de la mucosa oral. También el bacilo de la tuberculosis podría determinar la expansión de clones de las células T iniciando los cambios inmunológicos del epitelio. La estomatitis aftosa recidivante es probable que sea la consecuencia de una serie de alteraciones en la respuesta inmune mediada por la inmunidad celular en la que especialmente los linfocitos T, las inmunoglobulinas y las proteínas locales tendrían un papel primordial¹⁹⁻²¹.

Enfermedades sistémicas

Existen numerosas alteraciones sistémicas más o menos graves que pueden inducir la aparición de una estomatitis aftosa, entre ellas se pueden citar los déficit de vitaminas y minerales. Se ha descrito que las personas con déficit de hierro, ácido fólico, cinc, y vitaminas del complejo B, podrían tener una mayor predisposición a la aparición de aftas. Este hecho habrá que tenerlo en cuenta en el manejo de las anemias ferropénicas que se dan frecuentemente en el sexo femenino²²⁻²⁴. Es útil, en este caso, solicitar al laboratorio diferentes determinaciones analíticas, como son la realización del hemograma completo, la sideremia, la transferrina (proteína transportadora del hierro en sangre) y la ferritina (proteína que refleja los depósitos de hierro en los tejidos). Si con estos resultados se confirma la existencia de una anemia ferropénica²⁵⁻²⁹ se puede complementar con la solicitud de ácido fólico y vitamina B₁₂. También pueden realizarse determinaciones en sangre de diferentes minerales que tanta importancia tienen en la fisiología de la piel y cabello en general. Otros estados patológicos generales que pueden ser causa de déficit de minerales y vitaminas son la neutropenia, las leucosis, la malabsorción intestinal, la malnutrición, las dietas inadecuadas y la enfermedad de Crohn, entre otras. La enfermedad de Crohn es una patología de causa desconocida que se caracteriza por una inflamación crónica del intestino y otras zonas digestivas, como el estómago y la mucosa oral. Se presenta con una mayor incidencia entre los 20 y los 40 años de edad, en las mujeres y en la raza judía, y la prevalencia general se sitúa entre el 6 y el 20%. Entre las alteraciones de la mucosa oral podemos citar la aparición de aftas, edema labial, queilitis, tumefacción e hiperplasia gingival. Mediante estudios histológicos se ha podido comprobar que las lesiones ulcerosas orales e intestinales son muy parecidas, de aspecto inflamatorio y granulomatoso. Hay estudios que indican la aparición precoz de la aftosis oral antes de que surjan las manifestaciones clínicas intestinales de la enfermedad de Crohn y, por este motivo, el diagnóstico precoz ante la sos-

pecha se hará mediante la colonoscopia. Se ha comprobado que no existe una relación directa entre la gravedad de las lesiones intestinales y las orales^{30,31}.

Otras causas

Se ha descrito la aparición de aftas orales en el curso de alteraciones hormonales en las mujeres durante el embarazo, la menopausia, los tratamientos con anticonceptivos, de sustitución hormonal, y en el estado premenstrual. También se pueden citar en procesos que causan ansiedad, depresión y ciertas alteraciones psicológicas o psiquiátricas³²⁻³⁴.

CLÍNICA

Las aftas se manifiestan en forma de una o varias úlceras dolorosas de la mucosa oral que pueden curar espontáneamente o bien recurrir tras un periodo de remisión total o parcial. Se han descrito tres formas clínicas según el tamaño y el número de las lesiones: la menor, la mayor y la herpetiforme.

La forma menor se caracteriza por una o varias aftas de tamaño inferior a 0,5 cm de diámetro con el aspecto típico de úlceras superficiales, recubiertas por una membrana de fibrina de color blanco o gris y rodeadas por un eritema. Se localizan preferentemente en la mucosa labial, el suelo de la boca, la lengua, especialmente en los bordes, y más raramente en las encías y el paladar. Producen molestias dolorosas y, en general, remiten en una semana si se realiza una correcta higiene bucal utilizando los colutorios adecuados. En caso contrario, o bien si a la vez hay alguna enfermedad sistémica, pueden durar más tiempo o cronificar. Esta forma clínica representa la enfermedad más común de la mucosa oral.

La forma mayor representa un 10% de los casos de aftas y tiene una evolución más complicada, ya que generalmente aparecen varias úlceras de un tamaño superior a un cm de diámetro. Tienen una forma redondeada, pero pueden unirse entre sí dibujando un aspecto irregular. Las úlceras son más profundas que en la forma menor, apreciándose un halo eritematoso más evidente. Produce más dolor o molestias que la forma menor y se asienta en los mismos lugares, pero es más frecuente, en este caso, en el paladar y las encías. Evoluciona en 4-6 semanas hacia la curación, si se toman las medidas adecuadas y, a veces, deja una cicatriz que persiste algún tiempo. Esta forma clínica puede desembocar en la denominada aftosis crónica recurrente o recidivante.

La forma herpetiforme se da en un 10% de las aftosis y se caracteriza por numerosas úlceras de pequeñas dimensiones, de 1 a 3 mm de diámetro, que recuerdan la imagen de las lesiones víricas del herpes. Al crecer pueden unirse formando un conjunto de úlceras de aspecto irregular. Son muy dolorosas, suelen remitir en una semana, pero tienden a recurrir en su evolución natural¹⁻⁶.

DIAGNÓSTICO

Los criterios para realizar el diagnóstico se resumen en la tabla 2. El diagnóstico se obtiene con las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, es decir, mediante la obser-

vación de las lesiones ulcerosas, que son muy características. Tal como hemos descrito se trata de una o varias úlceras dolorosas rodeadas por un halo eritematoso y que están recubiertas por una membrana gris o blanquecina. En ciertos casos, la historia clínica puede descubrir períodos variables de remisión y recurrencia. A veces los antecedentes indican una cierta predisposición genética al haber otros casos en los progenitores. También debe investigarse la posible ingestión de ciertos fármacos, como aspirina, productos tóxicos o antecedentes de traumatismos locales, como las mordeduras de la lengua, de la mucosa oral o el rozamiento de piezas dentales o prótesis. Es posible la existencia de enfermedades sistémicas previas o asociadas con la aftosis que, tal como hemos citado anteriormente, puede ser: enfermedades infecciosas, sífilis, tuberculosis, enfermedades hematológicas, la enfermedad de Crohn, alteraciones inmunológicas, alteraciones dietéticas y nutricionales, entre otras. En estos casos, y en especial en la sospecha de una anemia ferropénica, tan común en las mujeres, deberán solicitarse al laboratorio determinaciones del hemograma completo, sideremia, transferrina, ferritina, vitamina B₁₂, ácido fólico y cinc pa-

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico

Características de las úlceras orales
Períodos de remisión o recurrencia
Antecedentes familiares
Antecedentes clínicos: traumatismos, tóxicos, fármacos, alteraciones dietéticas, estado nutritivo, alergias, enfermedades sistémicas
Determinaciones analíticas: hemograma, sideremia, ferritina, transferrina, vitamina B₁₂, ácido fólico, cinc

Tabla 3. Valores bioquímicos de referencia*

Sideremia

\bar{X} = 91 μ g/dl (V)
Percentil: 5-95% = 75-150 μ g/dl (V)
 \bar{X} = 68 mg/dl (M)
Percentil: 5-95% = 49-147 μ g/dl (M)

Ferritina

\bar{X} = 67 mg/l (V)
Percentil: 5-95% = 12-153 μ g/l (V)
 \bar{X} = 33 mg/l (M)
Percentil: 5-95% = 9-82 μ g/l (M)

Ácido fólico

\bar{X} = 20,84 nmol/l
Percentil: 5-95% = 7,02-36,47 nmol/l

Vitamina B₁₂

\bar{X} = 483 pmol/l
Percentil: 5-95% = 254-1.197 pmol/l

Transferrina

\bar{X} = 280 mg/dl
Percentil: 5-95% = 204-397 mg/dl

Cinc

\bar{X} = 80 mg/dl
Percentil: 5-95% = 60-119 μ g/dl

*Laboratorio HUMI (Vall d'Hebron)²⁵⁻²⁹; \bar{X} : media aritmética; V: varones; M: mujeres.

ra descartar un déficit de estos elementos²⁵⁻²⁹. Los valores de referencia de las determinaciones bioquímicas que nosotros utilizamos se especifican en la tabla 3. El diagnóstico diferencial deberá realizarse con las lesiones bucales del herpes virus, que se caracterizan por múltiples vesículas de frecuente localización labial, y con el síndrome de Behçet, donde aparecen lesiones ulcerosas bucales, genitales y oculares. En este caso, las lesiones orales son las más precoces en todas las formas clínicas de este síndrome, y la aparición o no en las otras zonas orientará el diagnóstico¹⁻⁶.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico de las aftas habiéndose propuesto numerosas actuaciones terapéuticas (tabla 4). Es evidente que en el caso de coexistir una enfermedad sistémica, ésta deberá tratarse específicamente, y cuando aparezcan como consecuencia de una alteración dietética o una malnutrición se instaurará una alimentación correcta y variada. Si la causa es una alergia o una intolerancia a algún alimento éste deberá suprimirse y sustituirse por otro no alergénico. En el caso de déficit de vitaminas o minerales, éstos se aportarán mediante suplementos multivitamínicos que incluyan vitaminas del complejo B, especialmente B₁₂, vitamina C, hierro y ácido fólico. Esto es importante en el caso de las anemias fe-

Tabla 4. Tratamiento de la estomatitis aftosa

Medidas generales

Correcta higiene dental y bucal
Nutrición correcta. Aporte de vitaminas y minerales
Eliminación de alimentos o agentes alergénicos o tóxicos
Tratamiento de la anemia ferropénica: sulfato ferroso, ácido fólico, vitamina B₁₂
Tratamiento específico de enfermedad sistémica asociada

Tratamientos locales

Antisépticos
Digluconado de clorhexidina (0,1-0,2%)
Polividona yodada (10%)
Resorcina, bicarbonato de sodio
Antibióticos
Tetraciclinas
Tirotricina
Aureomicina
Corticoides
Dexametasona
Fluocinolona
Valearato de betametasona
Hemosuccinato de hidrocortisona
Acetato de triamcinolona
Propionato de clobetasol
Antifúngicos
Nistatina

Tratamientos sistémicos

Corticoides: prednisona
Colchicina
Sales de ácido cromoglicólico
Pentoxifilina
Talidomida
Inmunomoduladores: interferón alfa, glicofosfopeptical, azatioprina

ropénicas, donde además deberá administrarse un mayor aporte de sales ferrosas (600 mg/día), ácido fólico (2 mg/día en comprimidos) y vitamina B₁₂ (una inyección mensual de 1,000 µg que se administrarán de forma continuada durante 1-2 meses hasta corregir la anemia, aunque posteriormente deberá repetirse la medicación durante períodos de 2-3 semanas para evitar su reaparición¹⁻³). Este tratamiento debe controlarse con las pruebas de laboratorio (hemograma completo, sideremia, ferritina, transferrina), teniendo en cuenta que la extracción de sangre se debe realizar por los menos 10 días después del período libre de medicación, ya que, en caso contrario, se podrían obtener resultados falsamente elevados²⁵⁻²⁹.

Tratamientos locales

Es evidente que una buena higiene bucal y dental evita y resuelve la mayoría de los casos leves de aftas. Se han ensayado numerosas actuaciones locales, como la aplicación local o en enjuagues de antisépticos, antihistamínicos, antibióticos y corticoides. Los resultados obtenidos son variables según cada caso, y son especialmente difíciles de manejar aquellos que cursan de forma crónica y recidivante. Los antisépticos más habituales utilizados en enjuagues son el digluconato de clorhexidina al 0,1-0,2%, polividona yodada al 10%, o resorcina con bicarbonato sódico. Se recomiendan colutorios, pastillas que se dejan disolver en la boca y dentífricos con antibióticos (tetraciclinas, aureomicina, tirotricina) y sin laurilsulfato sódico. Pero los casos más graves se resuelven con corticoides, que se aplican localmente en las lesiones junto con orabase o bien en forma de gel, aerosol o enjuagues. Los corticoides más utilizados son: el acetónido de triamcinolona, el propionato de clobetasol, la dexametasona, la fluocinolona, el valearato de betametasona y el hemossuccinato de hidrocortisona, entre otros. Si el dolor es intenso se pueden aplicar toques de anestésicos locales, y si en la lesiones ulcerosas se sospecha la existencia de hongos se aplica algún producto que además contenga nistatina^{1,4,6}.

Tratamientos sistémicos

En los casos más graves o recurrentes deben utilizarse los corticoides por vía general. Se utiliza generalmente la prednisona durante una semana (40-60 mg/día), y se disminuye progresivamente la dosis durante la segunda semana. Se han utilizado también la colchicina, algunos anti-alérgicos, antiasmáticos, como las sales de cromoglicico, pentoxifilina y agentes inmunopotenciadores, como el interferón alfa, el glicofosopeptical y la azatioprina, entre otros. En pacientes infectados con el VIH se ha ensayado, con buenos resultados, el tratamiento con talidomida (100-300 mg/día) durante 1-2 meses^{1,4,6}.

En conclusión, se recomendarán preferentemente la higiene bucal y los tratamientos locales que resuelven la mayoría de casos leves. Se deben administrar nutrientes, dietas, suplementos vitamínicos y minerales que incidan en un buen estado nutritivo del paciente, y reservar los tratamientos sistémicos, como los corticoides, para los casos

más graves y recidivantes. En el caso de que exista una enfermedad sistémica coexistente o que sea la causa de la aftosis deberá tratarse específicamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esparza GC, López-Argüello C, García JA, Moreno L. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Medicina Oral* 1998; 3: 18-35.
2. Bagán Sebastián JV, Esparza GC. Estomatitis aftosa recidivante. En: Bagán Sebastián JV, Ceballos Salobreña, editores. *Medicina Oral*. Barcelona: Masson, 1995; 137-150.
3. Rees TD, Binnie WH. Recurrent aphtous stomatitis. *Dermatol Clin* 1996; 14: 243-256.
4. Scully C, Porter SR. Recurrent aphtous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-27.
5. Coll J. Aftas. Editoriales. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 95-97.
6. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphtous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc* 1996; 127: 1.202-1.213.
7. Barnadas MA, Remacha A, Condomines J, Moragas JM. Estudio de los déficit hematológicos en los enfermos afectados de aftas orales recidivantes. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 85-87.
8. Porter SR, Kingsmill V, Scully C. Audit of diagnosis and investigations in patients with recurrent aphtous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 449-452.
9. Embil JA, Stephens RG, Manuel FR. Prevalence of recurrent herpes labialis and aphtous ulcers among young adults on six continents. *Can Med Assoc J* 1975; 113: 627-630.
10. Fahmy MS. Recurrent aphtous ulcers in a mixed Arab community. *Community Dent Oral Epidemiol* 1976; 4: 160-164.
11. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, Ship I. The inheritance of recurrent aphtous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 49: 409-412.
12. Lindemann RA, Riviere GR, Sapp JP. Serum antibody responses to indigenous oral mucosal antigens and selected laboratory-maintained bacteria in recurrent aphtous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59: 585-589.
13. Hoover CI, Olson JA, Greenspan JS. 45 responses and cross-reactivity to viridans streptococci in recurrent aphtous ulceration. *J Dent Res* 1986; 65: 1101-1114.
14. Pedersen A. Are recurrent oral aphtous ulcers of viral etiology? *Med Hypotheses* 1991; 36: 206-210.
15. Farreras J, Villarreal P, García L, Junquera LM, De Vicente JC, Cerrato E. Histoplasmosis oral. A propósito de un caso. *Medicina Oral* 1998; 3: 50-56.
16. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphtous stomatitis. *Br Med J* 1981; 283: 1569-1570.
17. Rennie JS, Reade PC, Scully C. Recurrent aphtous stomatitis. *Br Dent J* 1985; 159: 351-367.
18. Grady D, Ernster VL, Stillman L, Greenspan J. Smokeless tobacco use prevents aphtous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 463-465.
19. Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ. Expression of Class I and Class II major histocompatibility complex antigens on epithelial cells in recurrent aphtous stomatitis. *J Oral Pathol* 1996; 15: 191-195.
20. Scully C, Yap L, Boyle P. IgE and IgD concentrations in patients with recurrent aphtous stomatitis. *Arch Dermatol* 1983; 119: 31-34.
21. Porter SR, Scully C. Orofacial manifestations in primary immunodeficiencies: common variable immunodeficiencies. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 157-158.
22. Challacombe SJ, Barkhan P, Lehner T. Haematological features and differentiation of recurrent oral ulceration. *Br J Oral Surg* 1977; 15: 37-48.
23. Olson JA, Feinberg I, Silverman S, Abrams D, Greenspan JS. Serum vitamin B12, folate and iron levels in recurrent aphtous ulceration. *Oral Surg* 1982; 54: 517-520.
24. Challacombe SJ, Scully C, Keevil B, Lehner T. Serum ferritin in recurrent oral ulceration. *J Oral Pathol* 1983; 12: 290-299.
25. Ras RM, Aulesa C. Valores de referencia de ferritina, transferrina, hemoglobina y VCM en una población de niños y adultos. *Rev Diagn Biol* 1993; 42: 241-247.

26. Ras RM, Aulesa C, Sentís M, Ortega JJ, Soriano B. Evaluación de un método enzimoinmunológico automatizado para la determinación de vitamina B₁₂ en el analizador Abbott IMX. *Biol Clin Hematol* 1993; 15: 61-68.
27. Ras RM, Aulesa C, Ortega JJ. Valores de referencia de la vitamina B₁₂ en sangre en una población de niños y una de adultos con el método IMX-B12. *Sangre* 1994; 39: 29-34.
28. Aulesa C, Herrero M, Ras RM, Sentís M, Soriano B. Evaluación de la determinación de vitamina B₁₂ y folato sérico por un método EIA fluorescente. *Biol Clin Hematol* 1995; 17: 28-34.
29. Ras RM, Aulesa C, Pena JM, Sentís M. Evaluación del método de captura iónica para la determinación de folatos en el analizador IMX. *Química Clínica* 1996; 15: 41-45.
30. Plauth M, Jenss H, Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 29-37.
31. Fernández JA, González MA, Ruiz I. Lesiones aftosas mayores en un paciente con enfermedad de Crohn: Presentación de un caso clínico. *Medicina Oral* 1998; 3: 36-41.
32. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 473-475.
33. Mc Cartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis. A review and critique. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 455-458.
34. Pedersen A. Psychological stress and recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 119-122.