

# Corticoides: Su uso en patología de la mucosa oral

Silvia Llamas Martínez (1), Germán Carlos Esparza Gómez (2), Luis Alberto Moreno López (3) , Rocío Cerero Lapiedra (4)

(1) Licenciada en Odontología. Diploma en Estudios Avanzados. Universidad Complutense de Madrid (UCM)

(2) Profesor Titular de Medicina Bucal. Dpto. de Medicina y Cirugía Bucofacial. Facultad de Odontología. UCM

(3) Profesor Asociado de Patología Médica Bucofacial. Dpto. de Odontología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Madrid

(4) Profesora Asociada. Dpto. de Medicina y Cirugía Bucofacial. Facultad de Odontología. UCM. Madrid. España

## Correspondencia:

Silvia Llamas Martínez.

C/Monroy 1, 2ºB

28044, Madrid.

Tel: 917051895/649616554

E-mail: sllamasm@infomed.es

Recibido: 5-8-2002 Aceptado: 17-2-2003

Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez GC, Moreno-López LA , Cerero-Lapiedra R. Corticoides: Su uso en patología de la mucosa oral. Med Oral 2003;8:248-59.  
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

## RESUMEN

La etiología de una gran parte de los procesos que afectan a la mucosa oral no está aún suficientemente aclarada. Sí se conoce que en muchos de ellos se desarrolla un proceso inflamatorio crónico e inespecífico, en ocasiones de causa posiblemente inmunológica. Su tratamiento por tanto no es etiológico, sino sintomático y los corticoides, por sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras continúan siendo los fármacos de primera elección. Sin embargo, la cronicidad de este tipo de procesos junto con la amplia variedad de efectos adversos que pueden causar los corticoides a largo plazo hacen que su uso resulte complejo y empírico con pautas de aplicación variables dependiendo del cuadro clínico, de la susceptibilidad individual y del momento evolutivo de la enfermedad. Se describen los corticoides más utilizados en patología oral, las distintas vías de administración y las posibles pautas y precauciones propuestas por diversos autores para el control de la enfermedad y la disminución de las posibles efectos adversos derivados de la corticoterapia.

**Palabras clave:** Patología de la mucosa oral, terapéutica con glucocorticoides.

## 1. INTRODUCCION

Los corticoides son hormonas esteroideas sintetizadas y liberadas a partir del colesterol a nivel de la corteza suprarrenal. Se incluyen bajo esta denominación, además, una amplia serie de esteroides de síntesis que han sido obtenidos mediante modificación química de la estructura básica de los corticoides naturales.(1)

Existen tres tipos de hormonas esteroideas. En primer lugar se

secreta una pequeña cantidad de esteroides sexuales cuya importancia en condiciones fisiológicas es mínima, y tan sólo adquieren relevancia en condiciones patológicas o de privación gonadal. Un segundo grupo estaría formado por los llamados mineralcorticoides. Su acción metabólica consiste en la retención de sodio y por tanto la de agua controlando de esta manera el equilibrio hidromineral. Y finalmente se sintetizan los glucocorticoides, por extensión llamados genéricamente corticoesteroides o simplemente corticoides, que poseen, además de acción antiinflamatoria e inmunosupresora, una acción fundamental sobre el metabolismo, especialmente de los hidratos de carbono y de los lípidos sobre los que posee un efecto antiinsulínico.(2-7)

## 2. EFECTOS FARMACOLOGICOS

Desde el punto de vista de su uso terapéutico, los corticoides son utilizados aprovechando sus acciones farmacológicas que cabe entenderlas como exageraciones de las fisiológicas y, por tanto, para conseguir las es necesario dosis mucho mayores que las correspondientes a los valores normales de secreción.

En algunos casos se utiliza como terapia sustitutiva en caso de insuficiencia adrenocortical; pero lo que realmente interesa y justifica su empleo en medicina oral es el aprovechamiento de las propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, directamente proporcionales a su efecto glucocorticoide; por ello se inició a partir de la década de los 40 la síntesis de nuevos compuestos en los que fuera posible potenciar al máximo la acción antiinflamatoria y evitar en lo posible el efecto metabólico y mineralcorticoide.(4,8)(Tabla 1)

A dosis farmacológicas los glucocorticoides son potentes inhibidores inespecíficos de la respuesta inflamatoria e inmu-

nitaria.(1,9) Por ello se comprende su importancia como agentes farmacológicos tan valiosos, que pueden resultar de importancia vital; sin olvidar que su acción es paliativa, no etiológica: suprimen las manifestaciones inflamatorias, pero no hacen desaparecer la causa subyacente del proceso. (10)

Cuando se utilizan los corticoides por su acción antiinflamatoria cualquier otro efecto no es deseable. La utilización de estas sustancias puede provocar por un efecto dosis- tiempo dependiente una insuficiencia suprarrenal secundaria o una serie de efectos adversos debidos a la exageración de los propios efectos fisiológicos de estas hormonas. (1-3,7,10-12)

Corticoide	Potencia antiinflamatoria	Equivalencia en mg (oral)	Retención de Na+
Cortisol	1	20	1
Cortisona	0,8	25	0,8
Prednildeno	3	7	0,5
Prednisona	4	5	0,8
Prednisolona	4	5	0,8
Metilprednisolona	5	4	0,5
Triamcinolona	5	4	0
Parametasona	10	2	0
Fluprednisolona	15	1,5	0
Betametasona	25-40	0,6	0
Dexametasona	30	0,5	0
Cortivazol	30	0,75	0
Aldosterona	0	Ñ	300
Desoxicorticosterona	0	Ñ	20
Fludrocortisona	10	2	250

**Tabla 1.** Perfil farmacológico de los principales corticoides. (Modificada de Flórez J, Amado JA. Farmacología humana, 1994).<sup>8</sup>

### 3. USO DE LOS CORTICOIDES EN DISTINTOS PROCESOS QUE AFECTAN A LA MUCOSA ORAL

El uso de los corticoides como alternativa terapéutica, incluyendo aquellas enfermedades que cursan con afectación oral, comenzó a generalizarse a partir de la década de los cincuenta, concretamente en 1952 cuando Sulzberger y Witten (9) (cit. por) realizaron un estudio sobre la utilización tópica de la hidrocortisona suponiendo el mayor avance en dermatología de la época.

En la actualidad, aún cuando existen otras alternativas de tratamiento, los corticoides continúan siendo el tratamiento sintomático de elección en la mayoría de las enfermedades vesículo-ampollosas, de curso crónico e inflamatorio que se desarrollan a nivel oral. El objetivo final del tratamiento es evitar brotes y recurrencias. Si no es posible conseguir esto, al menos se intenta reducir la sintomatología, disminuir el tamaño de las lesiones y su duración, y sobre todo aumentar los períodos intercríticos.(13-15)

Los corticoides se pueden emplear de forma local o sistémica, dependiendo del sujeto, la entidad de que se trate y de la agresividad de la misma. Sin embargo, debido a la escasez de estudios controlados al respecto, no existe ningún protocolo estandarizado y las combinaciones y posibilidades terapéuticas son múltiples. (16)

**A. VÍA SISTÉMICA:** Por los posibles efectos secundarios que pueden derivarse de una terapia esteroidea prolongada o inadecuada, esta vía de administración queda reservada a aquellas situaciones en las que:

Existan lesiones extensas y con importante sintomatología

En aquellos casos con afectación extensa a otras áreas del organismo

En casos en los que con tratamiento local no se consiga un resultado satisfactorio.

Así en entidades como liquen plano oral, estomatitis aftosa recidivante o en penfigoide cicatricial cuando se cumplen alguna de estas situaciones, se suele emplear *prednisona* en dosis de 10-100 mg diarios (en relación con la patología y la severidad de la enfermedad). La duración de la terapia varía individualmente; y las dosis comienzan a reducirse de forma paulatina una vez que se haya logrado una mejoría de entre el 50 y 75% .(17)

Una pauta empleada por varios autores es la siguiente: (18-21) -40 mg de prednisona 1 vez/día, a primera hora de la mañana durante los 5 primeros días para controlar el brote.

-10-20 mg de prednisona diarios durante las 2 semanas siguientes.

La misma pauta a días alternos hasta que desaparezcan las lesiones o hasta que la sintomatología sea tolerada y pueda controlarse con aplicaciones tópicas de corticoides de moderada potencia.

En el caso del lupus eritematoso sistémico tampoco existe en la actualidad un tratamiento específico y los corticoides sistémicos siguen siendo el fármaco de elección a pautas variables dependiendo de la afectación sistémica, de la intensidad de tal afección y del momento evolutivo de la enfermedad. Los

corticoides no sólo van a controlar todas las manifestaciones inflamatorias de la enfermedad, sino que además reestablecen la función de los linfocitos T supresores y hacen disminuir los títulos de todos los anticuerpos presentes en la enfermedad. La prednisolona es el corticoide más utilizado. Las dosis oscilan dependiendo de la gravedad del caso entre 50-120 mg/d, y luego van disminuyéndose de forma paulatina (10% semanales) a lo largo de varias semanas una vez controlado el brote inflamatorio. Cuando se trata de un lupus eritematoso discoide la administración por vía general sólo se utiliza en casos de agravamiento y en ciclos lo más cortos posible; las pautas de tratamiento son asimilables a las anteriormente citadas para el liquen plano.(22)

En el caso del pénfigo vulgar la estrategia terapéutica debe ser diseñada y controlada por varios especialistas, debido a que se trata de una enfermedad grave con afectación casi siempre simultánea de varias mucosas y piel. Antes del advenimiento de la corticoterapia, la mortalidad de este proceso era de un 90%; actualmente no llega al 10%, pero pueden aparecer complicaciones secundarias en estos pacientes debidas fundamentalmente al tratamiento prolongado con estos fármacos que, en ocasiones, debe ser de por vida. (23)

A. En *casos graves de pénfigo con gran extensión cutánea y en mucosa oral*, una pauta de actuación es el empleo de prednisona oral en dosis de 150 mg/día; con ello las lesiones suelen empezar a mejorar a los 5 días. Si en ese tiempo no se observa dicha mejoría, se elevan las dosis progresivamente, llegando incluso hasta 360 mg/día. Distintos autores consideran que manteniendo estas dosis elevadas durante 6-10 semanas las posibilidades de recidivas son menores. Para reducir en parte los efectos secundarios del corticoesteroide se asocian inmunosupresores como azatioprina (50-100 mg/día), metotrexato o ciclofosfamida, entre otros; aunque no hay que olvidar que también pueden incluir sus propios efectos adversos. Una vez que se ha controlado la enfermedad, es posible reducir la dosis de prednisona a 40 mg/d durante 1 semana, luego a 30 mg/d otra semana, 25 mg/d la siguiente semana y a partir de entonces dosis de 40 mg a días alternos mientras el paciente tenga lesiones.(24-26) Algunos autores como Mignogna y cols,(27) proponen como tratamiento de elección el empleo de deflazacort (oxazolina derivada de la prednisolona) a dosis de 120 mg/día durante 2 ó 4 semanas, con o sin corticoides tópicos. Estos autores consideran que, a pesar de ser menos potente que la prednisona es un fármaco mejor tolerado y con menos efectos secundarios.

En casos refractarios y para controlar de manera rápida el brote y crear los mínimos efectos secundarios está descrito la administración intravenosa de altas dosis de corticoides durante un período corto de tiempo (*pulse therapy*). Normalmente se emplea metilprednisolona (10-20 mg/kg de peso) o dexametasona (2-5 mg/kg de peso) diariamente o a días alternos hasta un máximo de 5 administraciones. Posteriormente puede que sea necesario el mantenimiento con corticoterapia oral a bajas dosis o con agentes inmunosupresores. (28-31)

B. En *casos menos agresivos con localización exclusiva oral* (24) se puede emplear desde el inicio dosis menos elevadas, 40 mg/día de prednisona oral durante 6-10 semanas para luego ir

reduciendo, a medida que se van controlando las lesiones, a 30 mg/d durante 2 semanas más, 25 mg/d otras 2 y finalmente 40 mg a días alternos.

La eficacia de los esteroides en el tratamiento de eritema multiforme es controvertida y no está contrastada con estudios clínicos controlados. La actual evidencia de que entre el 20 y 50% de los episodios de eritema multiforme están inducidos por el virus del herpes simple, ha provocado que el uso profiláctico y terapéutico de aciclovir sea ahora una práctica común.(32) De todos modos, en aquellos casos graves y resistentes a esta modalidad terapéutica y siempre y cuando no esté contraindicado el uso de corticoides sistémicos, se puede emplear dosis de 30-50 mg/día de prednisona o metilprednisolona durante varios días hasta controlar el brote, disminuyendo posteriormente la dosis de forma paulatina. Hay que establecer diagnóstico diferencial con la gingivostomatitis herpética primaria, en la cual tradicionalmente se ha contraindicado el empleo de corticoides, aunque distintos autores hayan obtenido buenos resultados con estos fármacos.(33,34)

#### B. VÍA TÓPICA:

En lesiones localizadas a nivel oral la aplicación tópica es la de elección porque, si bien también existe absorción por ella, ésta es menor que por otras vías y en realidad en este tipo de lesiones se busca una acción a nivel local y se intenta evitar al máximo el efecto sistémico. En realidad, la cantidad de absorción de corticoide a través de mucosa oral sana o interrumpida continúa siendo desconocida. No obstante, sería lícito asumir que dicha absorción es superior que la que se produce a nivel cutáneo, puesto que el estrato córneo es el mayor obstáculo contra la difusión pasiva de estos compuestos. Por otro lado, también resultaría lógico pensar que la absorción es mayor a través de áreas de inflamación, interrumpidas o atróficas que a través de mucosa sana. (16,35) Se puede equiparar la absorción del corticoide a través de la mucosa oral con la producida a través de la mucosa genital que oscila, según autores, entre el 35 y el 42%. A nivel cutáneo, la absorción no sobrepasa el 2% y sólo se incrementa en un 1-3% cuando existe alguna interrupción. A nivel oral no existen ensayos clínicos en humanos. (9)

Pero lo que realmente interesa al emplear un corticoide de forma tópica es la cantidad de fármaco que penetra a través del epitelio y que ejerce su acción a este nivel. (16)

Para autores como Addy, (35) dicha penetración depende de la potencia del corticoide, de su concentración, del vehículo empleado (mayor capacidad de penetración con vehículos alcohólicos, como el propilenglicol) y del tiempo de contacto. Según su estudio sobre mucosa sana de perros beagle, el corticoide se acumula fundamentalmente a nivel de la membrana basal y su concentración es máxima a las 2-3 horas de la aplicación. No obstante, y según el mismo autor,(36) este porcentaje es mínimo ya que entre el 85-90% del total de dosis administrada tópicamente a nivel oral se pierde.

La vía tópica se indica cuando existen lesiones localizadas a nivel oral y menos severas para controlar los brotes: (37)

- Como tratamiento tópico exclusivo
- En combinación con terapia sistémica
- Como control previo a tratamiento sistémico en lesiones severas.

-Como terapia de mantenimiento

La administración de corticoides por vía local puede efectuarse mediante colutorios, pomadas o geles, aerosoles o en forma de infiltraciones perilesionales. (38) La elección de uno u otro vehículo depende de la localización de las lesiones, el número y la severidad de las mismas. En general, se emplea los colutorios cuando las lesiones sean múltiples y las pomadas y los geles cuando estén más localizadas. En caso de que las lesiones sean de difícil acceso se pueden utilizar aerosoles, y en aquellas lesiones únicas y resistentes al tratamiento es posible aplicar corticoides mediante infiltraciones perilesionales.

Cuando la lesión mucosa afecta exclusivamente a encía libre y adherida, se conoce con el nombre de gingivitis descamativa crónica. Esta entidad es manifestación inespecífica de ciertas enfermedades mucocutáneas como el liquen plano, pénfigo vulgar y penfigoide cicatricial entre otras. Los corticoides tópicos pueden aplicarse en este caso en forma de gel o pomada mediante una cubeta blanda con reservorio para el mismo a nivel gingival que cubra la encía afecta, dos o tres veces al día durante 15-30 minutos.(39)

Si se emplea en forma de enjuague el corticoide se vehiculiza en suspensión acuosa. Según autores(40), el corticoide se libera más fácilmente a mucosa oral cuando se utiliza este vehículo. Cuando se emplea en forma de gel se busca un vehículo capaz de adherirse a la mucosa oral para que el principio activo esté el mayor tiempo posible en contacto con la mucosa y se prolongue así su efecto. Tradicionalmente se utiliza para tal fin el ORABASE® que es una combinación de gelatina, pectina y carboximetilcelulosa sódica en un gel de polietileno y aceite mineral. (41) La adhesión media a mucosa de este preparado es de 1,38 horas; significativamente inferior a otras bases empleadas con el mismo fin como Zilactin® (hidroxipropyl celulosa) cuya adhesión media es de 3,92 horas (42) o distintos copolímeros desarrollados que según su composición pueden otorgar propiedades bioadhesivas de hasta 12 horas.(43)

Todas estas bases aportan también una protección mecánica de la lesión. No obstante, algunos autores como Pisanty, prefieren la utilización de otros vehículos alternativos como la glicirricina (diglucorónido del ácido glicirretínico) que además de estas propiedades, colabora en la reducción del dolor y del tamaño de las lesiones debido a sus acciones adrenocorticoides y antiinflamatorias.(44) En ocasiones algunos autores incluyen en las bases algún otro fármaco con este objetivo como lidocaína al 2%, la benzocaína o antibióticos como la vibramicina.(45)

Los fármacos tópicos más utilizados actualmente son los siguientes:

-Acetonido de triamcinolona en concentraciones entre el 0,1 y el 0,3%

-Fluocinonida al 0,05%

-Acetonido de fluocinolona en concentraciones entre 0,025-0,1%

-Propionato de Clobetasol entre 0,025- 0,05%

La actividad clínica del corticoide es proporcional a su potencia y se mide por la vasoconstricción que provoca en los tejidos.(46)

En general, los corticoides más potentes son también los más lipofílicos, como los derivados acetónidos (Ej.: acetónido de triamcinolona) y mucho más los ésteres hidrofóbicos como el dipropionato de betametasona o el propionato de clobetasol.(37) En teoría, este tipo de corticoides penetra a través del epitelio más fácilmente y ejerce su acción a nivel del corion durante un tiempo más prolongado. Sin embargo, en estudios llevados a cabo por Stoughton y cols., se pone en duda dicha hipótesis, puesto que no encuentran una relación proporcional entre la actividad biológica del corticoide y su capacidad de penetración epitelial. (47,48)

Por tanto, existe bastante controversia al respecto puesto que la potencia también se ve alterada por la concentración empleada

<b>Corticoide</b>	<b>Muy potente</b>	<b>Potente</b>	<b>Moderadamente potente</b>	<b>Poco potente</b>
Dipropionato de beclometasona	0,5%	0,025%	-	-
Benzoato de betametasona	-	0,025%	-	-
Dipropionato de betametasona	-	0,05%	-	-
Valerato de betametasona	-	0,1%	-	-
Propionato de clobetasol	0,05%	-	-	-
Butirato de clobetasol	-	-	0,05%	-
Dexametasona	-	-	-	0,01%
Pivalato de flumetasona	-	-	0,02%	-
Acetonido de fluocinolona	0,2%	0,025%	0,01%	-
Fluocinonida	-	0,05%	-	-
Hidrocortisona	-	-	-	0,1-1%
Butirato de hidrocortisona	-	0,1%	-	-
Metilprednisolona	-	-	-	0,25%
Acetonido de triamcinolona	-	0,1%	-	-

**Tabla 2.** Potencia clínica de corticoides tópicos. (Adaptada de Miller JA y Munro DD. Drugs, 1980;19:119-34).<sup>9</sup>

de corticoide, tal y como lo demuestra la clasificación clásica desarrollada por Miller y Munro (9) en 1980, en donde existe una distinción bastante clara entre corticoides muy potentes y potentes, pero no así entre los potentes y los de potencia moderada. (Tabla 2)

En general, se recomienda aplicar el corticoide de 3 a 5 veces al día después de las comidas (durante la hora siguiente evitar cualquier ingesta) durante 4-6 semanas según la evolución de las lesiones. No existe una pauta estandarizada de aplicación. Algunos autores prefieren intentar controlar los brotes lesionales con un corticoide de moderada potencia (como la triamcinolona) durante 1-2 semanas y si no aprecian mejoría, pasan a un corticoide de mayor potencia (como la fluocinolona o el clobetasol). Otros, en cambio, abogan por controlar la sintomatología aguda con un corticoide potente y posteriormente, si es necesario, controlar el cuadro con otro de menor potencia para reducir el tiempo de tratamiento y minimizar así los posibles efectos secundarios.

Uno de los corticoides tópicos más empleados es el acetónido de triamcinolona cuando, en realidad, los estudios publicados al respecto no han demostrado una mayor eficacia que otros corticoides como el acetónido de fluocinolona (49) o el propionato de clobetasol, (50) así como con otras formas de terapia establecidas en el manejo de determinado tipo de lesiones vesículo-ampollosas como la ciclosporina (51,52) o el gluconato de clorhexidina. (53,54)

Con el empleo de acetónido de fluocinolona al 0,1%, autores como Thongprason (49) y Buajeeb (55) obtienen buenos resultados, ya que la mejoría clínica en el tratamiento del liquen plano erosivo es del 68 % y el 85%, respectivamente.

La fluocinonida al 0,025% también es beneficiosa en el tratamiento sintomático de este tipo de lesiones. Voute y cols (56) obtienen un 20% de respuesta total y un 60% de control sintomático en el tratamiento del liquen plano oral.

No obstante, según los trabajos publicados, los mejores resultados en el tratamiento de distintas enfermedades vesículo-ampollosas se obtienen con el propionato de clobetasol en una concentración del 0,05%. Así por ejemplo, Lozada-Nur y Zhong (57) obtienen una mejoría clínica significativa en el 91% de los casos y Carbone y cols.(58) en el 100%, de los cuales en el 75% existe una resolución total de las lesiones.

Parece que con el clobetasol se consigue no sólo una mayor respuesta clínica, sino además una mayor estabilidad en el tiempo de esta respuesta. Carbone y cols. (58) observan que dicha estabilidad es del 65% a los 12 meses del tratamiento, mientras que con la fluocinonida no supera el 22%, tal y como muestran los estudios realizados por Lozada y Silverman (41) y con la triamcinolona es inferior al 6% según Thongprason y cols. (49) Aunque los hasta ahora reseñados son los corticoides tópicos más empleados en el tratamiento de lesiones crónico-inflamatorias que cursan a nivel oral, recientemente distintos autores han obtenido también resultados satisfactorios en la disminución del tamaño, dolor y duración de las lesiones utilizando propionato de fluticasona en spray 50mg, 4 veces al día durante seis semanas, fosfato sódico de betametasona 500mg con igual pauta que la anterior y furoato de mometasona en

microemulsión al 0,1% 3 veces al día durante un mes. (59,60) Para la administración en forma de aerosol en aquellas zonas de difícil acceso (como la zona parafaríngea) o en niños, se ha descrito el empleo de corticoides tales como el dipropionato de beclometasona o la budenosida a dosis de 50-200 mg al día.(61)

Aunque la experiencia indica que la aplicación oral de corticoides tópicos a dosis terapéuticas y durante períodos no muy prolongados de tiempo no produce supresión adrenal al igual que lo que sucede a nivel cutáneo, se han descrito ensayos clínicos en humanos en los que se ha producido una depresión adrenal parcial (40%) y reversible (6-7 días) con la aplicación de corticoides a dosis superiores a la indicada o con corticoides de alta potencia como la betametasona, independiente relativamente del tiempo; por lo que sugiere que en dicha supresión intervienen además, otros factores tales como el tipo de corticoide, la dosis, el vehículo empleado y la susceptibilidad individual.(62-65) Puesto que los factores influyentes son varios y no siempre controlables, debe regir la norma de no retirar bruscamente el medicamento, de manera que se debe ir disminuyendo el número de aplicaciones diarias de forma paulatina según se vayan controlando los síntomas.

Por tanto, la correcta aplicación de corticoides limita mucho los posibles efectos secundarios. A pesar de ello, la sobreinfección de la mucosa oral por hongos, fundamentalmente por candidas es un problema frecuente y tanto más, cuanto mayor sea la potencia y la duración de la terapia. (49,50,66)

La causa de tal oportunismo no está suficientemente aclarada y, probablemente, además de su acción inmunosupresora, intervengan otros factores que favorezcan el crecimiento y la patogenicidad de estos microorganismos, tales como: el incremento de glucosa en saliva y como consecuencia la disminución del pH salival. (67)

Con la aplicación de corticoides tópicos, distintos autores refieren un porcentaje de candidosis secundaria de entre el 13 y el 36 %, fácilmente reversible con la aplicación de antimicóticos tópicos como la nistatina o el miconazol una vez al día. (43,49,55,57,66,68)

Otros autores consideran adecuada la instauración del antimicótico de forma concomitante al tratamiento esteroideo y así prevenir directamente la infección por candida. (58)

Aunque no es muy frecuente es posible también que de forma paradójica los corticoides se comporten como alérgenos y provoquen reacciones de hipersensibilidad, fundamentalmente cuando se emplean de forma tópica. La prevalencia de dermatitis de contacto por corticoides oscila según diversas publicaciones, entre el 0,2 y el 5,98%, y se ha producido un incremento importante en esta última década.(69) A nivel oral esta reacción de hipersensibilidad es muy rara, pero puede manifestarse por una excesiva salivación y por presentar una mucosa eritematosa y con edema. Se ha descrito fundamentalmente tras la administración de tabletas de pivalato de tixocortol o con sprays de budesonida. (70)

Por último, las infiltraciones perilesionales están especialmente indicadas para las lesiones dolorosas, localizadas, de cicatrización lenta y que no responden a tratamiento.(38) Se emplean

preparados *depot* que facilitan la liberación lenta del corticoide y permiten mayor tiempo de contacto con la lesión favoreciendo el efecto antiinflamatorio. Los corticoides empleados son varios, fundamentalmente los derivados de la triamcinolona y de la betametasona; así por ejemplo, acetato de betametasona en dosis de 6 mg por inyección o acetónido de triamcinolona en dosis de 30 mg por sesión, entre otros; en cualquier caso, se repite la dosis cada 10 días mientras permanezcan las lesiones.(71)

El dolor que puede causar la inyección de corticoides puede equipararse a la molestia causada por anestesia local. Por ello, no es necesario anestesiar el área a tratar, aunque algunos autores como Dusek y cols.(72) consideran útil añadir al preparado un 5% de anestesia local.

Por el propio efecto traumático de la lesión pueden darse alteraciones locales como ulceración, hemorragias, dolor, atrofia y cambios pigmentarios, entre otras. (71)

En el caso de las infiltraciones perilesionales, aunque poco frecuentes, sí que están descritas una serie de efectos secundarios adversos como la supresión del eje hipotálamo-hipofisario más probable en corticoides de rápida absorción y mayor potencia (como la betametasona) y a dosis normalmente superiores a 50 mg. También se ha descrito alteraciones endocrinas, inhibición del crecimiento si las dosis son muy repetidas en niños pequeños o reacciones alérgicas. (73,74)

#### 4.CONCLUSIONES

Excepto en la insuficiencia suprarrenal, el tratamiento con glucocorticoides nunca es etiológico, sino paliativo en virtud de sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras.

Debido a su inespecificidad y a que son sustancias con un gran potencial tóxico, antes de indicarlos hay que considerar otras alternativas terapéuticas.

Su empleo es fundamentalmente empírico: para cualquier enfermedad en cualquier paciente el corticoide a elegir y su dosis recomendada para obtener un efecto terapéutico es determinada por ensayo y error y reevaluada según el estado del paciente. La dosis debe ser la menor capaz de lograr el efecto deseado, que no tiene porqué corresponderse con la desaparición completa de las lesiones.

No es posible determinar qué dosis y qué tiempo es necesario para que pueda producirse una insuficiencia glandular, pero en general, terapias de pocos días (en ausencia de contraindicaciones específicas) raramente producen efectos indeseables, salvo en dosis extremas.

La supresión brusca de un tratamiento prolongado con altas dosis de corticoides puede entrañar el riesgo vital de una insuficiencia suprarrenal. Se debe realizar la retirada del medicamento de forma paulatina dependiendo de la enfermedad y del estado del paciente.

Los corticoides se absorben por cualquier vía de administración pero si es posible, se debe elegir la vía tópica por dar lugar a una más alta concentración en el sitio de la lesión y menor a nivel sistémico.

---

## ENGLISH

---

# Corticoids: Their use in the pathology of the oral mucosa

LLAMAS-MARTÍNEZ S, ESPARZA-GÓMEZ GC, MORENO-LÓPEZ LA, CERERO-LAPIEDRA R. CORTICOIDES: THEIR USE IN THE PATHOLOGY OF THE ORAL MUCOSA. MED ORAL 2003;8:248-59.

## SUMMARY

The etiology of a great number of processes that affect the oral mucosa is yet quite unclear. It is generally known that many of them develop into a chronic and unspecific inflammatory process, occasionally of possible immunologic cause. Treatment therefore is not aimed on their cause but on their symptoms. Due to their anti-inflammatory and immunosuppressive properties, corticoids continue to be the first drug of choice. However, the chronicity of these types of processes together with the wide variety of adverse effects that corticoids can cause on a long-term basis, make their use complex and empirical. Guidelines of variable application are used depending on the clinical manifestations, the individual susceptibility and the evolution of the disease.

The most commonly used corticoids in oral pathology, the different routes of administration and the possible guidelines and precautions proposed by diverse authors to control the disease and to decrease the possible adverse effects derived from corticotherapy are described.

**Key words:** *Pathology of the oral mucosa, therapy with glucocorticoids*

## INTRODUCTION

Corticoids are steroid hormones that are synthesized and liberated from cholesterol at the level of the adrenal cortex. A wide series of synthetic steroids that have been obtained by chemically modifying the basic structures of the natural corticoids are also included under this denomination.<sup>(1)</sup>

There are three types of steroid hormones. First, sexual steroids secreted in small quantity, with minimum importance in physiologic conditions, and its relevance seen only in pathologic conditions or gonadal deprivation. The second group would be formed by the so-called mineral corticoids. Their metabolic action consists of sodium retention and consequently water retention, this way controlling the hydromineral equilibrium. Finally the glucocorticoids are those synthesized from the generically named corticosteroids or simply corticoids. Aside from their anti-inflammatory and immunosuppressive action, they possess a fundamental metabolic action especially on carbohydrates and on lipids, upon which they have an anti-insulinic effect.<sup>(2-7)</sup>

## FARMACOLOGICAL EFFECTS

From the therapeutic point of view, corticoids are used for their pharmacological actions that are understood to be exaggerations of the physiologic. This can be achieved by giving a higher dosage than the corresponding normal values of secretion.

In some cases they are used as replacement therapy as in the case of adrenocortical insufficiency. However what really interests and justifies their use in oral medicine is their anti-inflammatory and immunosuppressive properties which are directly proportional to their glucocorticoid effect. The reason for which the synthesis of new compounds in the early 40s was started, with the idea of maximally potentiating the anti-inflammatory effect and to avoid as much as possible the metabolic and mineral-corticoid effect. <sup>(4,8)</sup> (Table 1)

Glucocorticoids are potent non-specific inhibitors of the inflammatory and immunologic response. <sup>(1,9)</sup> For this reason their importance as pharmacological agents are valuable that can be of vital importance: but without forgetting that their action is palliative, not etiologic: suppressing the inflammatory manifestations without making the underlying cause of the process disappear. <sup>(10)</sup>

When corticoids are used for their inflammatory action, any other effect is not desirable. By means of a dosage-time dependent effect, the use of these substances can provoke a secondary adrenal insufficiency or a series of adverse effects caused by the exaggeration of the physiological effects of these hormones. <sup>(1-3,7,10-12)</sup>

## THE USE OF CORTICOIDES IN DIFFERENT PROCESSES AFFECTING THE ORAL MUCOSA

The use of corticoids as a therapeutic alternative, including those diseases that deal with oral affectations, started to generalize from the early 50's. It was in 1952 to be exact, when Sulzberger and Witten <sup>(9(cit-by))</sup> accomplished a study about the topical use of hydrocortisone as the major progress in dermatology of the decade.

At present, even with other existing treatment alternatives, corticoids continue to be the symptomatic treatment of choice in most of the chronic and inflammatory vesiculobullous diseases that develop in the oral cavity. The main aim of the treatment is to avoid the eruption episodes and recurrences. If this were not possible to achieve, at least there is an attempt to relieve the symptoms, decrease the lesion size and its duration, and above all to increase the intercritical periods. <sup>(13-15)</sup>

Corticoids can be employed locally or systemically, depending on the subject, the entity treated and its aggressiveness. However, due to the scarcity of controlled studies on the matter, no standardized protocol exists, and the combinations and the therapeutic possibilities are multiple. <sup>(16)</sup>

A. Systemic route: Due to the possible side effects that could be derived from the prolonged or inadequate corticoid therapy, this route of administration is reserved for situations wherein:

- Extensive lesions with aggressive symptomatology exists

Corticosteroid	Antiinflammatory potential	Equivalency mg (oral)	Na-retention
Cortisol	1	20	1
Cortisone	0,8	25	0,8
Prednilidene	3	7	0,5
Prednisone	4	5	0,8
Prednisolone	4	5	0,8
Methylprednisolone	5	4	0,5
Triamcinolone	5	4	0
Parametasone	10	2	0
Fluprednisolone	15	1,5	0
Betamethasone	25-40	0,6	0
Dexamethasone	30	0,5	0
Cortivazol	30	0,75	0
Aldosterone	0	-	300
Desoxycortisone	0	-	20
Fludrocortisone	10	2	250

**Table 1.** Pharmacological characteristics of principal corticosteroids. (Adopted from Flórez J, Amado JA. *Farmacología humana*, 1994). <sup>8</sup>

- In those cases with extensive affectation in other areas of the organism

- In those cases wherein a satisfactory result is not achieved by using a local treatment.

Thus, in entities like lichen planus, recurrent aphthous stomatitis or in critical pemphigoid where some of these situations are achieved, *prednisone* with a daily dose of 10-100mg (in relation to the pathology and the severity of the disease) is commonly employed. The duration of the therapy would vary individually; and the dosage is gradually reduced once improvement of between 50 and 70% has been attained. <sup>(17)</sup>

The following is an employed guide for various authors: <sup>(18-21)</sup>

- Prednisone 40mg 1 daily, early morning for the first 5 days, to control the episode.

- Prednisone 10-20 mg for the following two weeks

- The same dose on alternative days until disappearance of lesion or until symptoms can be tolerated and can be controlled with topical applications of moderately potent corticoids.

Neither is there any existing specific treatment nowadays for the case of systemic lupus erythomatosus. Systemic corticoids still continue to be the drug of choice and with varying guidelines, depending on the systemic affectation, the intensity and the moment of evolution of the disease. Corticoids will not only control all the inflammatory manifestations of the disease, but will also establish the function of the suppressor T lymphocytes and make all the antibody titles present in the disease disappear. Prednisolone is the most commonly employed corticoid. Increasing the dosage depending on the severity of the case. Between 50-120 mg/day, and later decreasing gradually (10% weekly) during several weeks once the inflammatory episode is controlled. When dealing with discoidal lupus

erythematous the systemic route of administration is only used in cases of aggravation and as much as possible in the shortest terms. The treatment guidelines are comparable to those mentioned previously for lichen planus. <sup>(22)</sup>

The therapeutic strategy should be designed and controlled by various specialists in the case of pemphigus vulgaris. This is because it deals with a severe disease with various mucosal and skin affectations that is almost always simultaneous. Prior to the advent of corticotherapy, the mortality rate of this process is 90%. At present it does not reach 10%, but secondary complications can appear in these patients fundamentally due to prolonged treatment with these drugs which, on occasions, should be for life. <sup>(23)</sup>

A. In severe cases of pemphigus with widespread cutaneous and oral mucosa extensions, one guideline is to employ oral prednisone with the dosage of 150 mg/day; the lesions usually start to improve on the 5<sup>th</sup> day. If in this period of time no improvement is observed, dosage is progressively increased, possibly reaching until 360 mg/day. Different authors consider that maintaining this dosage high for 6-10 weeks possibilities for recurrence are less. To partially reduce the corticosteroid side effects, immunosuppressor as azatropine (50-100 mg/day), metrotexate or cyclophosphamide, among others, is associated. Although the inclusion of their own adverse effects should not be forgotten. Once the disease has been controlled, it is possible to reduce prednisone dosage to 40 mg/day for 1 week, later to 30 mg/day another week, 25 mg/day the week after. And from then on a dosage of 40 mg on alternative days while the patient exhibits the lesions. <sup>(24-26)</sup>

Some authors such as Mignogna and colleagues, <sup>(27)</sup> as a treatment of choice propose the employment of deflazacort (oxazoline derived from prednisolone) with a dosage of 120 mg/day for 2 or 4 weeks, with or without topical corticoids. These authors consider that although it is less potent than prednisone, it is better tolerated and has fewer side effects.

The intravenous administration of corticoids in high doses for a short period of time (*pulse therapy*) is described for refractory cases, for rapidly controlling the episode and for causing minimum side effects. Methylprednisolone (10-20 mg/kg weight) or dexamethazone (2-5 mg/kg weight) daily or on alternate days until achieving a maximum of 5 administrations. Later on the maintenance of oral corticotherapy on a low dosage or with immunosuppressive agents may be necessary. <sup>(28-31)</sup>

B. In less aggressive cases with an exclusively oral location <sup>(24)</sup> it is possible to employ a not very high initial dosage of oral prednisone 40 mg/day for 6-10 weeks. As the lesions are being controlled, it is later reduced to 30 mg/day for 2 more weeks, 25 mg/day for another 2 weeks and finally 40 mg on alternate days.

The efficacy of the steroids in the treatment of erythema multiforme is disputed and is not verified with controlled clinical studies. Present-day evidence in which between 20 and 50% of the erythema multiforme episodes are induced by herpes simplex virus, has provoked the prophylactic and therapeutic use of acyclovir to now be a common practice. <sup>(32)</sup> At any rate, in cases that are severe and resistant to this therapeutic modality, and

whenever the use of systemic corticoids is not contraindicated, it is possible to employ a dosage of 30-50 mg/day prednisone or methylprednisolone during various days until the episode is controlled. Tapering gradually afterwards. Differential diagnosis with primary herpetic gingivostomatitis has to be established, traditionally in which the employment of corticoids has been contraindicated, although various authors have obtained good results from these drugs. <sup>(33,34)</sup>

B. Topical route:

Topical application is the choice in cases of orally localized lesions. This is because absorption occurs at this level but in a lesser amount than in other routes. What is really pursued in these types of lesions is the local action whereas the systemic effect is avoided to its maximum. The quantity of corticoid absorbed through a healthy or injured oral mucosa continues to be unknown. Nevertheless, it would be justifiable to assume that the said absorption is superior to what is produced at percutaneous level since the stratum corneum is the major obstacle against the passive diffusion of these compounds. On the other hand, it would also be logical to think that the absorption is greater through areas of inflammation, interruption or atrophy than through healthy mucosa. <sup>(16,35)</sup> Absorption of corticoid through the oral mucosa can be compared with the absorption produced through the genital mucosa, which oscillates between 35 and 42% according to some authors. At skin level, absorption does not exceed 2% and only increases to 1-3% when an interruption exists. There are no existing clinical tests on humans done orally. <sup>(9)</sup>

The real concern in the employment of corticoids is the quantity of drug that penetrates through the epithelium and that it exerts its action at this level. <sup>(16)</sup>

For authors like Addy, <sup>(35)</sup> the said penetration depends on the corticoid potency, its concentration, vehicle employed (major penetration capacity with alcoholic vehicles such as propylenglycol) and the amount of time in contact. According to his study on the mucosa of beagle dogs, the corticoid basically accumulates at the level of the basal membrane and its concentration is maximum 2-3 hours after application. Nevertheless, according to the same authors, this percentage is minimal since 80-90% of the total dose administered topically at oral level is lost.

When less severe localized lesions appear orally the topical route is indicated in order to control the eruption episodes: <sup>(37)</sup>

- As an exclusive topical treatment
- In combination with systemic therapy
- As a prior control to systemic treatment in severe lesions
- As maintenance therapy

The local route of administration of corticoids can be done by means of mouthwashes, ointments or gels, aerosols or in perilesional infiltration forms. <sup>(38)</sup> Vehicle choice depends on the location, number and severity of the lesion. Generally, mouthwashes are employed when the lesions are multiple. Ointments and gels are employed when lesions are more localized. In cases when access to the lesions is difficult, aerosols can be used, and in those lesions that are singular and resistant to treatment, it is possible to apply corticoids in perilesional infiltrations.

When the mucosal lesion exclusively affects the free and attached gingiva, it is known for the name of chronic desquamative gingivitis. This entity is a non-specific manifestation of certain mucocutaneous diseases such as lichen planus, pemphigus vulgaris and cicatricial pemphigoid among others. Topical corticoids in this case can be applied in the form of gel or ointment in a soft tray with a well, allowing this to cover the affected gum tissue, applied two or three times a day for 15-30 minutes.<sup>(39)</sup>

If it were employed in the form of a mouthwash the corticoid is vehicled in an aqueous suspension. According to authors<sup>(40)</sup>, the corticoid is liberated more easily in the oral mucosa when this vehicle is used. When it is employed in the gel form a vehicle with oral mucosa adherence capability is aspired so that the active agent would be in contact with the oral mucosa as long as possible, thus, prolonging its effect. Traditionally ORABASE®, which is a combination of gelatin, pectin and sodium carboxymethylcellulose in a polyethelene gel and mineral oil, was used for such purposes.<sup>(41)</sup> The average adhesion of this formula to the mucosa is 1.38 hours. Significantly inferior to other employed bases with the same objective such as Zilactin® (hydroxypropyl cellulose) whose average adhesion is of 3.92 hours<sup>(42)</sup>, or different developed copolymers that can impart bioadhesive properties until 12 hours depending on its composition.<sup>(43)</sup>

All of these bases also contribute a mechanical protection to the lesion. Nevertheless, some authors like Pisanty, prefer the use of other alternative vehicles such as glycyrrhizin (diglucoronide of glycyrrhetic acid) which, aside from these properties also help reduce pain and lesion size due to its adrenocorticoid and anti-inflammatory effects<sup>(44)</sup>. On occasions some authors include some other drug with this objective in bases such as 2% lidocaine, benzocaine or antibiotics like vibramycin.<sup>(45)</sup>

The most commonly used topical drugs of these days are the following:

- Acetonide of triamcinolone in concentrations of between 0.1 and 0.3%
- 0.05% Fluocinonide
- Acetonide of fluocinolone in concentrations of between 0.025-0.1%
- Propionate of Clobetasole between 0.025-0.05%

The clinical activity of corticoid is proportional to its potency and is measured by the vasoconstriction provoked in the tissues.<sup>(46)</sup>

In general, the most potent corticoids are the most lipophyllic as well, such as the acetonide derivatives (eg: triamcinolone acetonide). Even more lipophyllic are the hydrophobic esters like the betamethasone dipropionate or the clobetasol propionate.<sup>37</sup> Theoretically, these types of corticoids penetrate through the epithelium more easily and exert their action at the level of the corium in a more prolonged time. However, in the studies done by Stoughton and colleagues, the said hypothesis is doubted, since there is no proportional relation seen between the biological activity of the corticoid and its epithelial penetration capacity.<sup>(47,48)</sup>

Therefore, there is great controversy with respect to this since potency is also seen altered by the employed concentration of the corticoid. This is shown in the classical classification developed by Miller and Munro<sup>(9)</sup> in 1980, wherein a very clear distinction exists between very potent and potent corticoids, but not as much between potent and moderately potent corticoids. (Table 2)

Generally, the recommended corticoid application is 3 to 5 times a day after meals (avoiding any ingestion the following hour) for 4-6 weeks depending on the evolution of the lesions. There is no standard rule for application. Some authors prefer trying to control lesion eruptions with a moderately potent corticoid (such as triamcinolone) for 1-2 weeks. If there is no improvement a more potent corticoid is chosen (fluocinolone or clobetasol). Others, however, choose to control the acute symptoms with a potent corticoid to later on control the symptoms with a less potent one if found necessary, to reduce treatment time and minimize the possible side effects.

One of the most commonly employed topical corticoid is the triamcinolone acetonide. When actually, published studies on the matter claim that it did not demonstrate greater efficacy over other corticoids such as fluocinolone acetonide<sup>(49)</sup> or clobetasol propionate<sup>(50)</sup>, in the same way as with other established forms of therapy in the management of certain vesiculobullous types of lesions such as cyclosporine<sup>(51,52)</sup> or chlorhexidine gluconate.<sup>(53,54)</sup>

With the employment of 0.1% fluocinolone acetonide, authors like Thongprason<sup>(49)</sup> and Buajeeb<sup>(55)</sup> obtained good results, since clinical improvement in the treatment of erosive lichen planus is 68% and 85%, respectively.

Fluocinonide 0.025% is also beneficial for the symptomatic treatment of these lesion types. Voute and colleagues<sup>(56)</sup> obtained a total response of 20% and 60% symptomatic control in the treatment of oral lichen planus.

Nevertheless, according to the published articles, the best results in the treatment of different vesiculobullous diseases are obtained with clobetasol propionate at 0.05% concentration. Thus, Lozada-Nur and Zhong<sup>(57)</sup> for example, obtained significant clinical improvement in 91% of the cases and Carbone and colleagues<sup>(58)</sup> in 100%, wherein 75% of which total resolution of the lesions exist.

It seems that with clobetasol not only a remarkable clinical response is achieved but also a major stability in the time of this response. Carbone and colleagues<sup>(58)</sup> observed stated stability is at 65% upon 12 months of treatment. While with fluocinonide it does not exceed 22% as shown in the studies done by Lozada and Silverman<sup>(41)</sup>. With triamcinolone it is inferior to 6% according to Thongprason and colleagues<sup>(49)</sup>.

The most commonly used topical corticoids for the treatment of oral chronic-inflammatory lesions are the most reviewed up to now. However, different authors have also recently obtained satisfactory results as to the decrease in size, pain and duration of the lesions using fluticasone propionate 50ug in spray, 4 times a day for six weeks, betamethasone sodium phosphate 500ug with the same frequency of application, and mometasone furoate 0.1% in microemulsion, 3 times a day for one month<sup>(59,60)</sup>.

Corticosteroid	Very strong	Strong	Moderately strong	Mild
Beclomethasone dipropionate	0,5%	0,025%	-	-
Bethamethasone benzoate	-	0,025%	-	-
Betamethasone dipropionate	-	0,05%	-	-
Betamethasone valerate	-	0,1%	-	-
Clobetasol propionate	0,05%	-	-	-
Clobetasone butyrate	-	-	0,05%	-
Dexamethasone	-	-	-	0,01%
Flumethasone pivalato	-	-	0,02%	-
Flucinolone acetoneide	0,2%	0,025%	0,01%	-
Fluocinonide	-	0,05%	-	-
Hydrocortisone	-	-	-	0,1-1%
Hydrocortisone butyrate	-	0,1%	-	-
Methylprednisolone	-	-	-	0,25%
Triamcinolone acetoneide	-	0,1%	-	-

**Table 2.** Clinical potencies of topical corticosteroids.

(Adapted from Miller JA and Munro DD. *Drugs*, 1980;19:119-34).<sup>9</sup>

For the aerosol form of administration in the zones of difficult accessibility (such as the parapharyngeal area) or in children, the employment of corticoids like beclomethasone dipropionate or budesonide in a 50-200 $\mu$ g a day dosage<sup>(61)</sup>.

Although experience indicates that the oral application of topical corticoids on therapeutic doses for a not very prolonged period of time does not produce adrenal suppression as what happens at percutaneous level. Clinical tests in humans have been described in which partial (40%) and reversible (6-7 days) adrenal suppression was produced in the application of corticoids in doses superior to that indicated or of highly potent corticoids like betamethasone, relatively independent of time. Which suggests that in the said suppression other factors such as the type of corticoid, the dose, the employed vehicle and the susceptibility of the individual also counts<sup>(62-65)</sup>. Since the influencing factors are various and not always controllable, the rule of not abruptly discontinuing the drug use should be followed. The number of daily applications should be decreased gradually as the symptoms are being controlled.

Therefore, the correct administration of corticoids greatly limits the possible side effects. In spite of that, overinfection of the oral mucosa caused by fungi, fundamentally candidas, is a frequent problem. A problem that gets bigger with the increase in potency and duration of therapy<sup>(49,50,66)</sup>.

The cause of such opportunism is not sufficiently clear and, probably, aside from its immunosuppressive action, other factors that favor microorganism growth and pathogenicity intervene, such as: the increase of glucose in saliva and in consequence the decrease of salivary pH<sup>(67)</sup>.

With the application of topical corticoids, different authors refer secondary candidosis percentage between 13 and 36%, readily reversible with the application of topical antimycotics such as nystatin or myconazole daily<sup>(43,49,55,57,66,68)</sup>.

Other authors consider the establishment of antimycotic concomitant to steroid treatment adequate and hence, directly preventing infection by candida<sup>(58)</sup>.

Though rarely, it is also possible that corticoids behave

paradoxically as allergens and provoke hypersensitivity reactions, fundamentally when the topical form is applied. The prevalence of contact dermatitis by corticoids varies between 0.2 and 5.98% according to diverse publications, and has produced a significant increase in this last decade<sup>(69)</sup>. Orally this hypersensitivity reaction is very uncommon, but can be manifested by excessive salivation, erythematous mucosa and with edema. They have been fundamentally described after the administration of tixocortole pivalate tablets or with budesonide sprays<sup>(70)</sup>.

Lastly, the perilesional infiltrations are especially indicated for painful, localized, slow healing lesions that are not responsive to treatment<sup>(38)</sup>. *Depot* preparations are employed that facilitate the slow liberation of corticoids and allow longer contact time with the lesion, favoring the anti-inflammatory effect. The corticoids employed are various, fundamentally the derivatives of triamcinolone and of betamethasone, as for example, betamethasone acetate in a dose of 6mg per injection or triamcinolone acetoneide in a dose of 30 mg per session, among others. In either case, the dose is repeated every 10 days while the lesions are present<sup>(71)</sup>.

The pain that corticoid injection can cause can be compared to the discomfort caused by local anesthesia. For this reason it is not necessary to anesthetize the area to be treated, although some authors like Dusek and colleagues<sup>(72)</sup> consider useful the adding of 5% local anesthesia to the preparation.

Traumatic effect proper to the lesion can lead to local alterations as ulcerations, hemorrhages, pain, atrophy and pigmentation changes among others....<sup>(71)</sup>

Although very uncommon, in the case of perilesional infiltrations, a series of adverse effects are described such as the suppression of the hypothalamus-pituitary axis. This occurs most probably with corticoids of rapid absorption and of great potency (as betamethasone) and normally in doses superior to 50mg. There have also been reports of endocrine alterations, growth inhibitions in little children or allergic reactions from many repeated doses<sup>(73,74)</sup>.

## CONCLUSIONS

With the exception of adrenal insufficiency, glucocorticoid treatment is never etiologic, but palliative in virtue of its anti-inflammatory and immunosuppressive properties.

Due to its non-specificity and to being substances with high toxicity potential, other therapeutic alternatives have to be considered prior to their indication.

Employment is fundamentally empirical: for any disease or any patient the corticoid of choice and its recommended doses for obtaining a therapeutic effect is determined by trial and error and reevaluated according to the state of the patient.

The dose has to be the least capable to achieve the desired effect, which does not have to correspond to the complete disappearance of the lesions.

It is not possible to determine the dose and the time necessary in order to produce glandular insufficiency. Generally however, therapies of a few days (in the absence of specific contraindications) rarely produce undesirable effects, except in extreme doses.

Abrupt suppression of prolonged treatment with high doses of corticoids can entail the vital risk of adrenal insufficiency. Medicament withdrawal should be done gradually depending on the disease and state of the patient.

Corticoids are absorbed in any route of administration but if possible, the topical route should be chosen to provoke a higher concentration on the lesion site and lesser systemic concentration.

## BIBLIOGRAFÍA/REFERENCES

- Sánchez P, Sánchez EF. Corticoides naturales y sintéticos. En: B. Lorenzo Velázquez. Farmacología y su proyección a la clínica. Madrid: Ed. Oteo; 1987. p. 721-35.
- Quintana A, Raczka E. Bases farmacológicas. En: Bascones A, Bullón P, Castillo JR, Machuca G, Serrano JS. Bases farmacológicas de la terapéutica dental. Madrid: Ed. Avance; 2000. p. 175-208.
- Cerero R, Esparza G. En Bascones A, Llanes F. Corticoides y otras terapéuticas en Medicina Bucal. Medicina Bucal. Madrid: Ed. Avances; 1996. p. 775-792.
- Planas ME, Sánchez S. Farmacología de la inflamación. En: Espulgues J, Morcillo EJ, De Andrés-Trelles F. Farmacología en Clínica Dental. Barcelona: Ed. JR Prous Editores; 1993. p. 155-79.
- Gersema L, Baker K. Use of corticosteroids in Oral Surgery. J Oral Maxillofac Surg 1992;50:270-7.
- Bowman WC, Rand MJ. Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. Barcelona: Ed. Interamericana; 1985. p. 19.1-62.
- Neidle EA, Kroeger DC, Yogiela JA. Pharmacology and therapeutics for dentistry. St Louis: Ed Mosby; 1985. p. 350-8.
- Flórez J, Amado JA. Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroides. En: Flórez J. Farmacología humana. Barcelona: Ed. Masson Salvat; 1994. p. 813.
- Miller JA, Munro DD. Topical Corticosteroids: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use. Drugs 1980;19:119-34.
- Haynes R, Murad P. Adrenocorticotrophic hormone: adrenocortical steroids and their synthetic analysis; Inhibitors of adrenocortical steroids biosíntesis. En: Goodman A, Goodman L, Theodore W, Murad F. Goodman and Gilman's. The pharmacological Basis of therapeutics. Ed Macmillan; 1985. p. 1459-89.
- Lozada F, Silverman S, Migliorati C. Adverse side effects associated with prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases. J Am Dent Assoc 1984;109:269-70.
- Lamey Pj, Rees TD, Binnie WH, Wright JM, Rankin KV, Simpson WB. Oral presentation of pemphigus vulgaris and its response to systemic steroid therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;74:54-7.
- López P, Bermejo A. Enfermedades que cursan con úlceras, vesículas y ampollas en la mucosa bucal. En: Bascones y cols. Tratado de Odontología. Madrid: Ed SmithKline Beecham; 1998. p. 3007-24.
- Pedersen A, Klausen B. glucocorticosteroids and oral medicine. J Oral Pathol 1984;4:1-15.
- Kay W. Corticosteroids in diseases of the oral mucosa. Int Dent J 1976;26:405-10.
- Kalmar J. Topical corticosteroids and oral vesiculo-erosive disease: Where's the beef? Oral Surg oral Med Oral Pathol 2000;89:395-6.
- Castellano S, Carozzo M, Gandolfo S. Systemic corticosteroid in the treatment of oral vesiculoerosive disease. J Dent Res (IADR abstracts) 1998;77:747.
- Vincent SD, Fotos PG, Baker KA, Williams TP. Oral lichen planus: the clinical, historical and therapeutics features of 100 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990;70:165-71.
- Vincent SD, Lilly GE. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;74:79-86.
- Vincent SD, Lilly GE, Baker KA. Clinical, historic, and therapeutic features of cicatricial pemphigus. A literature review and open therapeutic trial with corticosteroids. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1993;74:453-9.
- Carozzo M, Gandolfo S. the management of oral lichen planus. Oral Dis 1999;5:196-205.
- Bermejo A. Lupus eritematoso. II: Pronóstico, tratamiento, evolución y manejo estomatológico. Av Odontostomatol 1991;7:541-7.
- Robinson J, Lozada-Nur F, Frieden I. Oral pemphigus vulgaris: a review of the literature and a report in the management of 12 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Rad End 1997;84:349-55.
- Bagán JV. Enfermedades ampollares de la cavidad oral (I): pénfigos. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M. Medicina Oral. Barcelona: Ed. Masson; 1995. p. 135-50.
- Milián MA, Jiménez Y. Enfermedades ampollares de la cavidad oral: pénfigo y penfigoide. RCOE 1997;2:633-41.
- McCreary CE, McCartan BE. Clinical management of oral lichen planus. Br J of Oral and Maxillofac Surg 1999;37:338-43.
- Mignogna M, Lo Muzio L, Mignogna R, Carbone R, Ruoppo E, Bucci E. Oral pemphigus: long term behaviour and clinical response to treatment with deflazacort in sixteen patients. J Oral Pathol Med 2000;29:145-52.
- Mignogna MD, Lo Muzio L, Bucci E. Clinical features of gingival pemphigus vulgaris. J Clin Periodontol 2001;28:489-93.
- Roujeau JC. Pulse Glucocorticoid Therapy. The 'Big Shot' Revisited. Arch Dermatol 1996;132:1499-502.
- Khaitan B, Raman R, Chandra M. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. Int J Dermatology 1995;34:875-82.
- Fine JD, Lewitt M, Green L, Sams M. Pemphigus Vulgaris. Combined Treatment With Intravenous Corticosteroid Pulse Therapy, Plasmapheresis, and Azathioprina. Arch Dermatol 1988;124:236-9.
- Regezi JA, Sciubba J. Oral Pathology. Clinical-Pathologic Correlations. Philadelphia: Ed. Saunders Co; 1993. p. 1-15.
- Bagán JV. Enfermedades ampollares de la cavidad oral (III): eritema multiforme, dermatosis IgA lineal, dermatitis herpetiforme y epidermolisis ampollar. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M. Medicina Oral. Barcelona: Ed. Masson; 1995. p. 234-40.
- Katz J, Livneh A, Shemer J, Danon Y, Peretz B. Herpes simplex-associated erythema multiforme (HAEM): a clinical therapeutic dilemma. Pediatric Dent 1999;21:359-62.
- Addy M. The oral mucosal absorption and tissue distribution of triamcinolone acetonide in the dog studied by autoradiography. Archs Oral Biol 1980;25:809-17.
- Addy M, S. J. Pimlott, Thaw M. The oral retention of prednisolone mouthwashes- effects of concentration and time. J Oral Med 1986;41:82-7.
- Carbone M, Conrotto P, Carozzo M, Brocaletti R, Gandolfo S, Scully C. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long term management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo controlled and comparative study between clobetasol and fluocinolone. Oral Dis 1999;5:44-9.
- Sanchis JM, Jiménez Y. Estomatitis aftosa recidivante: revisión terapéutica. ORIS 1991;4:83-95.
- Larrea G, Aguirre JM. la gingivitis descamativa crónica. Rev Vasca Odontostomatol 1996;6:248-55.
- Unghphaiboon S, Maitani Y. In vitro permeation studies of triamcinolone acetonide mouthwashes. Int J of Pharmaceutics 2001;220:111-7.
- Lozada F, Silverman S.Jr. Topically applied fluocinonide in an adhesive

- base in the treatment of oral vesiculoerosive diseases. Arch Dermatol 1980;116:898-901.
42. Rodu B, Russell C. Performance of a hydroxypropyl cellulose film former in normal and ulcerated oral mucosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988;65:699-703.
43. Lo Muzio L, della Valle A, Mignogna M. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study of 54 patients. J Oral Pathol Med 2001;30:611-7.
44. Pisanty S, Azaz E, Segal R. Glycyrrhizin as Vehicle for the application of triamcinolone in the treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis. Pharm Acta Helv 1984;59:341-4.
45. Ship J, Chavez E, Doerr P, Henson B, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. Quintessence Int 2000;31:95-112.
46. Stoughton RB, Wullich K. Relation of application time to bioactivity of potent topical glucocorticoid formulation. J Am Acad Dermatol 1990;22:1038-41.
47. Stoughton R, La Jolla C. Vasoconstrictor activity and percutaneous absorption of glucocorticosteroids. A direct comparison. Arch Derm 1969;99:753-6.
48. Stoughton R. Penetration of drugs through the skin. Dermatologica 1976;152:27-36.
49. Thongsprasom K, Luangjarmekorn L, Seret T, Taweessap W. Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. J Oral Pathol Med 1992;21:456-8.
50. Rödström P-O, Hakeberg M, Jontell M, Mordin P. Erosive oral lichen planus treated with clobetasol propionate and triamcinolone acetonide in orabase: a double-blind clinical trial. J Dermatol Treat 1994;5:7-10.
51. López-López J, Roselló X. Cyclosporine A, an alternative to the oral lichen planus erosive treatment. Bull Group Int Rech Stomatol et Odontol 1995;38:33-7.
52. Sieg P, Von Domarus H, Von Zitzewitz V, Iven H, Färber L. Topical cyclosporin in oral lichen planus: a controlled, randomized, prospective trial. Br J of Dermatol 1995;132:790-4.
53. Miles D, Bricker S, Razuns T, Potter R. Triamcinolone acetonide versus chlorhexidine for treatment of recurrent stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;75:397-402.
54. Edres MAG, Scully C, Gelbier M. Use of proprietary agents to relieve recurrent aphthous stomatitis. Br Dent J 1997;182:144-6.
55. Buajeeb W, Poburksa C, Kraivaphan P. Efficacy of fluocinolone acetonide gel in the treatment of oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Rad Endod 2000;89:42-5.
56. Voute AB, Schullen EA, Langendijk PN, Costéense PJ, Van der Waal I. Fluocinonide in an adhesive base for treatment of oral lichen planus. A double-blind, placebo-controlled clinical study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;75:181-5.
57. Lozada-Nur F, Zhong M. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991;71:283-7.
58. Carbone M, Carozzo M, Conrotto D, Garzino Demo P, Broccoletti R, Gandolfo S. Il trattamento topico del lichen planus orale atrofico-erosivo con clobetasolo in gel bioadesivo, soluzione di clorexidina e miconazololo gel orale. Minerva stomatol 1997;46:423-8.
59. Hegarty AM, Hodson TA, Lewsey JD, Porter SR. Fluticasone propionate spray and betamethasone sodium phosphate mouth rinse: a randomised crossover study for the treatment of symptomatic oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol (Abstracts) 2001;91:415.
60. Aguirre JM, Bagán JV, Rodríguez C, Domínguez-Gil A, Díaz De Rojas F, Ponte A. Efficacy of mometasone furoate microemulsion in the treatment of erosive oral lichen planus: pilot study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol (Abstracts) 2001;91:418.
61. Scully C, Carozzo M, Gandolfo S, Puiatti P, Monteil R. Update on mucous membrane pemphigoid. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;88:56-68.
62. Lehner T, Lyne C. Adrenal function during topical oral corticosteroid treatment. Br Dent Journal 1969;4:138-141.
63. Lehner T, Lyne C. Adrenal function during topical oral treatment with triamcinolone acetonide. Br Dent J 1970;129:164-7.
64. Rasmussen JE. Percutaneous absorption of topically applied triamcinolone in children. Arch Dermatol 1978;114:1165-7.
65. Williamson LW, Lorson EL, Sobón DB. Hypothalamic-pituitary-adrenal suppression after short-term dexamethasone therapy for oral procedures. J Oral Surg 1980;38:20-8.
66. Lozada-Nur F, Miranda C, Maliski R. Double-blind clinical trial of 0,05% clobetasol propionate ointment in orabase and 0,05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;77:598-604.
67. Ellepola ANB, Samaranyake LP. Inhalational and topical steroids, and oral candidosis: a mini review. Oral Dis 2001;7:211-6.
68. Chainani-Wu N, Silverman Jr, Lozada-Nur F, Watson J. Oral lichen planus. Patient profile, disease progression and treatment responses. J Am Dent Assoc 2001;132:901-9.
69. Alcántara M, Martínez J, López JD, Frías J, Pagán JA. Dermatitis de contacto por corticoides. Manejo clínico. Alergol Inmunol Clin 1999;14:152-5.
70. Bircher AJ, Pelloni F, Langauer S, Müller D. Delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids applied to mucous membranes. Br J Dermatol 1996;135:310-3.
71. Firooz A, tehranchi Z, Ahmed A. Benefits and risks of intralesional corticosteroid injection in the treatment of dermatological diseases. Clinical and Experimental Dermatology 1995;20:363-70.
72. Dusek J, Fiek W. lichen planus: oral manifestations and suggests treatments. J Oral Maxillofac Surg 1982;40:240-4.
73. Rassasen L, Hasan T. Allergy to systemic and intralesional corticosteroids. Br J Dermatol 1993;128:407-11.
74. Williams P, Greenberg M. Management of cheilitis granulomatosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991;72:436-9.

## V REUNIÓN DE LA ACADEMIA IBEROAMERICANA DE PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL 5-8 de Octubre de 2003 Buenos Aires- Argentina

### Cursos Educación Continua

- Patología de las Glándulas Salivales
- Patología Linfoproliferativa

### Simposios

- Carcinogénesis y Quimioprevención Experimental Bucal
- Síndrome de Boca Ardiente
- Metodología de la Enseñanza de Anatomía Patológica y Medicina Bucal

### Sesión Clínico-Patológica

### Comunicaciones Científicas

### Posters Científicos

**2da Convocatoria Diplomado Medicina Bucal por la AIPMB**  
**Programa Social**

**Secretaría e Informes:** Organización Bayfem  
Av Córdoba 2302 piso 6 K (C1120AAS) Buenos Aires  
Tel: (54 11) 4951-8139 Fax: (54 11) 4952-4501  
E-mail : [aipmb@bayfen.com.ar](mailto:aipmb@bayfen.com.ar) / [www.aipbm.com.ar](http://www.aipbm.com.ar)

*Dra. Alicia Keszler*

*Cátedra de Anatomía Patológica.*

*Facultad de Odontología. Universidad de Buenos Aires*

*TE: 54 11 4964-1273 FAX: 54 11 4508-3958*