

Manejo del paciente con insuficiencia suprarrenal en la clínica odontológica

José Lorenzo Calabria (1), Diana Grau (2), F^{co} Javier Silvestre (3), Antonio Hernández-Mijares (4)

(1) Master de Odontología en Pacientes Especiales. Universidad de Valencia

(2) Profesora Asociada de Pacientes Especiales. Universidad de Valencia

(3) Profesor Titular de Estomatología y director del Master de Odontología en Pacientes Especiales. Universidad de Valencia
Unidad de Estomatología y Pacientes Especiales del Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

(4) Profesor Titular de Medicina. Jefe de Sección de Endocrinología del Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España

Correspondencia:

Prof. F. J. Silvestre

Pacientes Especiales

Clínica Odontológica

C/ Gascó Oliag 1, 46010-Valencia - España.

E-mail: francisco.silvestre@uv.es

Recibido: 10-2-2002 Aceptado: 23-11-2002

Lorenzo-Calabria J, Grau D, Silvestre FJ, Hernández-Mijares A. Manejo del paciente con insuficiencia suprarrenal en la clínica odontológica. Med Oral 2003;8:207-14.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

RESUMEN

A nuestras clínicas odontológicas acuden frecuentemente pacientes con alguna patología sistémica. La existencia de una alteración, si no se estudia de la manera adecuada, puede desencadenar situaciones clínicas no deseables. Este es el caso de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. Las causas de esta alteración nos hacen diferenciar entre insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison, en la que existe una alteración intrínseca de la corteza suprarrenal, y la insuficiencia suprarrenal secundaria debida a patología hipofisaria o hipotalámica. Otra circunstancia frecuente es la del paciente sometido a tratamiento con dosis altas de esteroides, lo que lleva consigo una disminución de la secreción de ACTH y una atrofia secundaria de la corteza suprarrenal. La interrupción brusca del tratamiento con corticoides da lugar a una insuficiencia suprarrenal aguda, especialmente si el paciente es sometido a cualquier tipo de estrés. La terapia corticoidea se lleva a cabo en gran número de patologías como enfermedades del colágeno de carácter autoinmune, distintos tipos de cáncer, discrasias sanguíneas y pacientes transplantados, entre otras. Ello hace que la probabilidad de que tratemos a un paciente al que esté recibiendo, o haya recibido, terapia corticoidea sea elevada y algunos de ellos pueden no estar preparados para enfrentarse, en la clínica, a una situación que les va a producir estrés. El resultado, si esto es así, puede ser una insuficiencia suprarrenal aguda. En la prevención de estos desagradables y peligrosos acontecimientos se centra la elaboración de este trabajo, haciendo una revisión de las distintas terapias comple-

mentarias de corticoides en la clínica odontológica.

Palabras clave : *Insuficiencia suprarrenal, corticoides, supresión adrenal, terapia complementaria.*

INTRODUCCION

En la clínica odontológica el paciente se enfrenta normalmente a múltiples situaciones estresantes que le provocan ansiedad, ya sea porque ha de someterse a una serie de procedimientos quirúrgicos más o menos molestos, o bien por las fantasías y expectativas no reales que el paciente se crea ante el tratamiento dental. Esta ansiedad en su nivel adecuado le permite estar alerta ante situaciones no conocidas o no deseadas, permitiéndole adaptarse a cada situación de forma apropiada (1).

La preparación del organismo para afrontar situaciones estresantes está controlada por medio del sistema neuroendocrino, que potencia y regula una cadena de efectos transitorios que se imbrican con otros más duraderos que afectan a la organización y función de la fibra sináptica (2,3). Vamos a revisar las alteraciones que se producen en la insuficiencia suprarrenal con el objetivo de orientar la prevención de situaciones que pueden desencadenar una crisis suprarrenal aguda (Addisoniana).

La secreción del cortisol y los efectos de éste (ver tabla 1) son producto de un complejo circuito de estimulantes e inhibidores de sus precursores hormonales (4).

Las glándulas suprarrenales constan de una parte interna o médula y una corteza; en esta última es donde se producen tres clases de hormonas esteroideas esenciales para la vida: los glucocorticoides (cortisol y cortisona), los mineralcorticoides (aldosterona y 18-desoxicorticosterona) y los andrógenos (dihidroepiandrosterona). La función de producción y liberación de corticosteroides por la corteza suprarrenal esta regulada por la hormona adrenocorticotropa (ACTH) que se sintetiza en la hipófisis anterior (adenohipófisis) (5). La ACTH viene, a su vez, regulada por una serie de factores como son la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) segregada desde el hipotálamo. El estrés produce un aumento de CRH así como de vasopresina (AVP) que actúa sinérgicamente con el CRH.

Según la cantidad de glucocorticoides circulantes se establecerá una autorregulación (feed-back negativo) a nivel del hipotálamo y de la hipófisis. La ACTH también viene regulada por los ciclos circadianos como el de vigilia-sueño existiendo variaciones cíclicas de concentraciones plasmáticas de cortisol según las horas del día (6). La secreción basal de cortisol aumenta progresivamente con la edad (7), existiendo además una asociación entre niveles basales de cortisol elevados y disminución de funciones cognitivas específicas (8).

Nos encontramos, por tanto, con un eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en el que básicamente cada uno de los componentes secreta una hormona que actúa sobre el siguiente y cuyo resultado final es la secreción de cortisol que cerrará el ciclo inhibiéndolo al alcanzar tasas altas.

Cuando existe una incapacidad de la corteza suprarrenal para producir hormonas con la consecuente deficiencia de aldosterona y cortisol nos encontramos ante una insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison. La insuficiencia suprarrenal también puede estar producida por la administración de corticoides exógenos a dosis altas de forma terapéutica, considerándose en este caso una insuficiencia suprarrenal secundaria. En odontología al enfermo de Addison y al paciente medicado con corticoides exógenos a dosis suprafisiológicas se les considera pacientes de riesgo de tipo ASA II ó III (9).

La deficiencia de cortisol se manifiesta clínicamente por hipoglucemia, anorexia, náuseas, pérdida de peso, debilidad muscular y disminución de la resistencia frente a infecciones y estrés. Puede aparecer una pigmentación melánica característica como consecuencia del cese de la inhibición a nivel hipofisario, aumentando simultáneamente la ACTH y la MSH (10). Si aparece se observa como un oscurecimiento de color moreno en regiones como los codos o los surcos de las manos o en las areolas mamarias. En mucosa oral pueden aparecer placas de color negro azulado.

La aldosterona es necesaria para el mantenimiento del equilibrio de sodio y líquidos extracelulares. Su falta lleva a la pérdida de sodio y líquidos con una diuresis aumentada y como consecuencia hay un estado de deshidratación e hipotensión (11). La insuficiencia suprarrenal secundaria es consecuencia de la formación o liberación insuficiente de ACTH, que puede aparecer aislada tras la administración prolongada de corticoides con carácter terapéutico o asociada a otros trastornos hipofisarios.

Tanto el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal como el gra-

- | |
|--|
| 1.-Estimula la transcripción de genes para enzimas que degradan proteínas resultando en un aumento de la velocidad de síntesis de glucógeno en el hígado mediante la neoglucogénesis.
2.-Inmunosupresor.
3.-Retrasa la cicatrización y la reparación de fracturas óseas.
4.-Inhibe la respuesta inflamatoria y alérgica.
5.-Mantiene la reactividad vascular.
6.-Mantiene la homeostasis durante el stress. |
|--|

Tabla 1. Efectos del cortisol.

	8:00h. a.m.	12:00h. a.m.	17:00h a.m
Tt° de elección	10mg hidrocortisona	5mg hidrocortisona	5mg hidrocortisona

Tabla 2. Pauta diaria en un paciente con Addison.

do de supresión adrenal provocada por la corticoterapia nunca deben ser estimados a partir de la dosis, ya que esta predicción no es fiable, sino a partir de pruebas de estimulación de la secreción de cortisol. A este respecto, la medición de tasas de cortisol salival supone un método ventajoso para recoger las variaciones de concentración del cortisol plasmático. Es una técnica cómoda para el paciente, de fácil manejo clínico y validada a nivel analítico (12).

Uno de los efectos del cortisol (ver tabla 1) es el mantenimiento de las constantes del medio interno en situaciones de estrés y a este respecto la lentitud en la movilización de energía en el organismo es quizá una de las peores consecuencias de la falta de glucocorticoides (13).

TERAPIA COMPLEMENTARIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Estudios isotópicos han determinado la producción diaria de cortisol en adultos sanos en 5,7 mg / m². Lo que significa que en un paciente con enfermedad de Addison, la dosis diaria sería de 10-12 mg / m² de hidrocortisona por vía oral teniendo en cuenta el primer paso hepático y la biodisponibilidad (14,15), siendo excesiva la dosis de 20-30 mg / m² de hidrocortisona, que barajan algunos autores (16). La pauta sería como muestra la tabla 2 para simular el patrón de secreción con mayor exactitud. A la dosis de glucocorticoides, suele ser necesario añadir un mineralcorticoide. Esto se consigue dando 0,05 a 0,1 mg de fludrocortisona vía oral.

Sin embargo, esta dosis no cubre las necesidades de cortisol ante una hipotética situación estresante en un paciente con insuficiencia suprarrenal primaria.

Por otra parte existen múltiples enfermedades que requieren la administración de corticoides como parte normal del tratamiento, utilizándose como tratamiento sintomático de enfermedades del colágeno, desórdenes alérgicos, distintos tipos de cáncer, discrasias sanguíneas, alteraciones renales y enfermedades gastrointestinales (17). En los pacientes en tratamiento con corticosteroides, ocurre que hasta una cierta dosis no se produce supresión adrenal, a este estadio lo llamaremos – 1 – . Superado este punto, la cantidad de glucocorticoides en sangre inhibe

el eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal y el organismo deja de producir corticoides de forma fisiológica. En este estadio – 2 –, por tanto, nos encontramos con una supresión adrenal, pero a su vez la dosis de fármaco administrada no es lo suficientemente elevada para cubrir las necesidades orgánicas ante una posible situación estresante. Por último en el estadio – 3 – la dosis farmacológica de corticosteroides sería tan elevada que seguiríamos teniendo una supresión suprarrenal, pero aquí sí estaría cubierta la respuesta ante una situación crítica (ver figura 1).

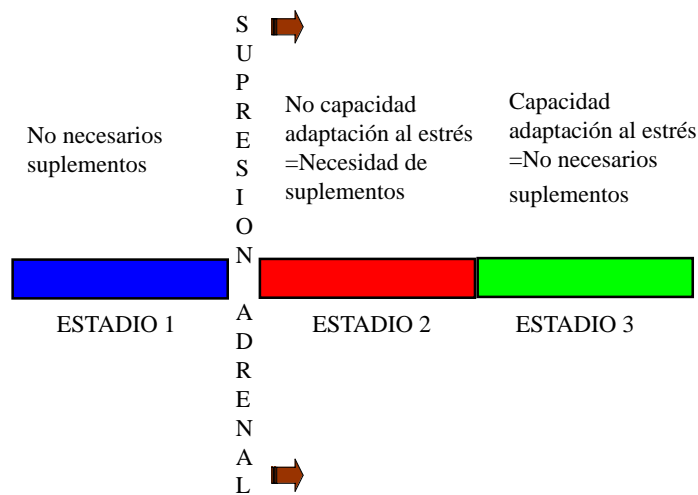


Fig. 1. Estadios de supresión adrenal.

Esto, aplicado clínicamente, significa que en los pacientes en tratamiento con corticoides existe un intervalo en el que coexisten supresión adrenal y una ausencia de adaptación al estrés – estadio 2 –. Resulta importante conocer que ese intervalo depende tanto de la dosis como del tiempo que dicha dosis lleva siendo administrada, o en su caso del tiempo que lleva sin tomarla, si es un paciente en remisión del tratamiento.

Los suplementos de dosis sólo son necesarios en este intervalo y sólo nos plantearemos darlos en este caso. Después habría que tener en cuenta el tratamiento odontológico, grado de estrés, al que va a ser sometido el paciente, que sería el otro gran factor a tener en cuenta.

Con altas dosis de corticosteroides – ADC – (más de 30 mg de hidrocortisona / día o equivalente) empleadas durante cortos periodos de tiempo (menos de un mes), la supresión es transitoria recuperándose la respuesta al stress en los primeros 14 días tras el cese del tratamiento con corticoides. Con ADC más tiempo, la recuperación se retrasa. Con bajas dosis de corticosteroides – BDC – (menos de 30 mg / día de hidrocortisona) durante un mes, no existe supresión adrenal, y cuando se alarga el tratamiento la mayoría de estudios indican que tampoco se produce supresión (18). Si el paciente lleva tomando una dosis de 40 mg / día de hidrocortisona durante un mes al menos, no son necesarios suplementos porque esta dosis cubre las necesidades de cortisol ante una situación de stress (10). A propósito de la dosificación de esteroides, en la que

estamos tomando como referencia la hidrocortisona, resulta conveniente conocer las equivalencias entre los distintos fármacos corticoides para saber en qué rango de dosis nos estamos moviendo (ver tabla 3).

EQUIVALENCIAS	
DE ACCIÓN BREVE	Semivida biológica <12 horas
Hidrocortisona Cortisona	20 mg 25 mg
DE ACCIÓN INTERMEDIA	Semivida biológica de 12-36 horas
Prednisona Prednisolona Metilprednisolona Triamcinolona	5 mg 5 mg 4 mg 4 mg
DE ACCIÓN PROLONGADA	Semivida biológica >36 horas
Betametasona Dexametasona	0,6 mg 0,75 mg

Tabla 3. Equivalencias entre distintos fármacos esteroideos.

Hasta ahora nos hemos estado refiriendo a la corticoidoterapia sistémica, pero no debemos olvidar que en numerosas ocasiones los tratamientos se aplican de forma tópica. Mediante la determinación del cortisol plasmático por radioinmunoanálisis (RIA) se han demostrado disminuciones en las concentraciones de cortisol plasmático en tratamientos de 12 días de duración con dos aplicaciones diarias en cura abierta. Sin embargo, estos descensos del cortisol plasmático no implican una disminución de la respuesta del eje hipotálamohipofisariosuprarrenal (HHS). Es la perpetuación de esta situación la que puede causar una insuficiencia suprarrenal (19).

En el tratamiento tópico con corticoides juegan un papel fundamental la cura oclusiva, que puede llegar a aumentar hasta 100 veces la efectividad del tratamiento, la potencia del principio activo y la extensión de la zona tratada, así como la zona anatómica en sí. De tal forma, el escroto, los pliegues, cara y cuello cabelludo son las zonas en donde la absorción es mayor. La piel de los niños también condiciona una mayor absorción (20).

Desde el punto de vista odontológico, la cuestión que debemos plantearnos es doble; por un lado el control del estrés ante los procedimientos dentales. Y por otro, cuándo tenemos una supresión adrenal y en qué grado, para aplicar la terapia sustitutiva más conveniente antes de realizar el tratamiento dental (ver tabla 4).

Podemos dividir el estrés básicamente en dos tipos; el neurogénico (sigue vías nerviosas) y el stress sistémico (llega al hipotálamo vía circulatoria). El miedo ante el tratamiento odontológico es un activador del estrés sistémico, por lo que el control de la ansiedad del paciente será un elemento fundamental en el manejo de este tipo de pacientes. El stress neurogénico lo bloquearemos con anestésicos locales, pero no debemos olvidar que el dolor vuelve tras la eliminación del anestésico. Por lo que habremos de prestar también una especial atención al dolor postoperatorio, ya que el mayor estímulo de la secreción de cortisol durante la cirugía es la reversión de la anestesia (21). La cirugía oral va a ser uno de los procedi-

1.- Procedimientos rutinarios (excluyendo exos y Qx).

- Pacientes que toman corticoides en el momento actual: no son necesarios suplementos.
- Pacientes con antecedentes de uso regular de corticoides:
 - . *ADC (Altas Dosis de Corticoides) durante un máximo de 30 días si hace menos de 2 semanas administraremos una dosis diaria de mantenimiento el día del tratamiento; si hace más de 2 semanas no daremos suplementos.*
 - . *ADC durante más de un mes no existe una pauta establecida.*
 - . *BDC (Bajas Dosis de Corticoides) no son necesarios suplementos.*
- Pacientes que están recibiendo corticoterapia a días alternos al menos durante 30 días: los días que no tome corticoides, podrá ser tratado sin ningún suplemento. El resto de días realizaremos tratamiento conservador.
- Pacientes que reciben esteroides tópicos o inhalados: no necesitan suplementos.

2.- Exodoncias, cirugías, tratamientoss muy extensos o en un paciente extremadamente ansioso.

- Pacientes que toman corticoides en el momento actual:
 - . *Hasta 30 mg / día de hidrocortisona no son necesarios suplementos.*
 - . *30 - 40 mg / día de hidrocortisona doblar la dosis diaria el día del tratamiento; si es de esperar dolor postoperatorio, doblar también la dosis diaria el primer día postoperatorio.*
 - . *Más de 40 mg / día de hidrocortisona durante al menos 30 días no son necesarios suplementos.*
- Pacientes con antecedentes de uso regular de corticoides:
 - . *ADC (Altas Dosis de Corticoides) durante un máximo de 30 días si hace menos de 2 semanas administraremos una dosis doble que la normal el día del tratamiento; si hace más de 2 semanas no daremos suplementos.*
 - . *ADC durante más de 30 días no existe una pauta establecida.*
 - . *BDC (Bajas Dosis de Corticoides) no son necesarios suplementos*

Tabla 4. Terapia complementaria corticoidea.

mientos en odontología que más dolor postoperatorio va a causar. Este dolor es debido, sobre todo, a la lesión tisular producida y a la reacción inflamatoria concomitante (22). Por esto, el uso de fármacos esteroideos cuando el postoperatorio lo requiera, resulta necesario para evitar una crisis Addisoniana y conveniente en cuanto al tratamiento etiológico del dolor, ya que el estímulo doloroso está producido en parte por la inflamación adyacente.

Las vías generales de actuación serían utilizar siempre anestésicos de larga duración, tratar a los pacientes por la mañana, usar sedantes suaves para pacientes aprensivos o miedosos, controlar el grado de osteoporosis facial en prevención de fracturas iatrogénicas en pacientes con larga historia de corticoterapia continua (23,24) y realizar un tratamiento contra el dolor postoperatorio. También hemos de considerar las posibles interacciones con otros fármacos que el paciente pueda estar tomando. Así la fenitoína, barbitúricos y rifampicina, aceleran el metabolismo de los glucocorticoides, por lo que no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia suprarrenal, o de utilizarse debe aumentarse la dosis de esteroides. Por otro lado la biodisponibilidad de la prednisona disminuye con los antiácidos y los glucocorticoides incrementan los requerimientos de insulina, hipoglucemiantes orales y de fármacos hipotensores.

Respecto a la existencia de supresión adrenal y a su severidad, así como a la aplicación de una terapia sustitutiva, no existen pautas uniformemente aceptadas. Sin embargo, tras la revisión de la literatura, la que mostramos en la tabla 4 nos parece adecuada (18,21). Es conveniente indicar que los datos que exponemos en esta tabla se refieren a pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria.

CRISIS ADDISONIANA

Actualmente la aparición de una insuficiencia suprarrenal aguda o crisis Addisoniana es mucho más probable que se deba a una insuficiencia suprarrenal secundaria que a la enfermedad de Addison. El motivo es la retirada súbita de los esteroides exógenos, o bien que el paciente se enfrente a situaciones que requieran cantidades de corticoides mayores que las que el tratamiento sustitutivo les aporta.

Su clínica es la de un shock, caracterizándose por náuseas, vómitos, dolor abdominal e hipotensión, pudiendo haber fiebre e incluso hipotermia (26,27) en un paciente clasificado previamente como de riesgo adrenal. El mejor tratamiento de una crisis Addisoniana es la prevención.

Sin embargo, en ocasiones las situaciones se complican. De tal forma, cuando se nos presente una crisis Addisoniana en la consulta lo primero que debemos hacer es interrumpir el procedimiento odontológico y colocar al paciente en decúbito supino, simultáneamente se debe establecer comunicación con un servicio de urgencias. Hasta la llegada al hospital al paciente se le deberá administrar oxígeno con un flujo aproximado de 5-10 litros / min. También deberemos tener cuidado al administrar glucocorticoides diferenciando si estamos ante un paciente con insuficiencia suprarrenal crónica conocida, o se nos ha presentado de repente y hemos reconocido una crisis Addisoniana en un paciente en el que no teníamos conocimiento de la existencia de insuficiencia suprarrenal.

En el primer caso se administran 100 mg de succinato sódico de hidrocortisona y después cada 6 u 8 horas intravenoso o intramuscular. Ante la segunda opción realizaremos todas las medidas de soporte anteriores y esperaremos ayuda médica, sin administrar nosotros ningún corticoide al paciente. En estos casos, el médico suele administrar fosfato de dexametasona 4 mg i.v. / 6-8 h a la espera de la prueba de estimulación con ACTH (9).

En el caso de que el paciente esté inconsciente, lo colocaremos en posición supina con las piernas elevadas y comunicaremos la situación al servicio de urgencia para el traslado del paciente a un centro hospitalario. A continuación, antes de que pasen 4 minutos comenzaremos con el soporte vital básico en función de la situación del paciente. Si se sospecha causa suprarrenal daremos 100 mg de hidrocortisona intravascular o intramuscular, en 30 segundos si es posible. Posteriormente, a las 2 horas se le darán otros 100 mg de hidrocortisona disueltos en suero intravenoso o intramuscular (28).

En el trabajo diario, en numerosas ocasiones, la cantidad de pacientes tratados se encuentra en contraposición con la calidad de los procedimientos realizados. Esto último se hace extensible a la realización de una buena historia clínica y exploración del enfermo.

La insuficiencia suprarrenal debemos detectarla en la historia clínica, actuando nosotros, en ocasiones, como primera barreira de detección de la enfermedad. Y en segundo lugar hemos de consultar con el especialista, sugiriendo nuestra actitud clínica. Siendo el control del dolor y de la ansiedad, junto con la terapia complementaria en su caso, las bases del manejo clínico-odontológico de este tipo de pacientes.

ENGLISH

Management of patients with adrenocortical insufficiency in the dental clinic

LORENZO-CALABRIA J, GRAU D, SILVESTRE FJ, HERNÁNDEZ-MIJARES A. MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ADRENOCORTICAL INSUFFICIENCY IN THE DENTAL CLINIC. MED ORAL 2003;8:207-14.

SUMMARY

Patients with systemic disorders are often seen in dental practice. If not adequately evaluated, the existence of such alterations may lead to undesirable clinical situations. This is the case of patients with adrenocortical insufficiency. The causes underlying such insufficiency require a distinction between primary adrenal insufficiency or Addison's disease, involving an intrinsic alteration of the adrenal gland cortex, and secondary adrenal failure attributable to hypophyseal or hypothalamic pathology. Another frequent situation involves patients subjected to high-dose steroid therapy – which induces a reduction in ACTH (adrenocorticotropic hormone) secretion with secondary atrophy of the adrenal cortex. In this context, sudden interruption of corticoid therapy gives rise to acute adrenocortical insufficiency, particularly if the patient is subjected to some form of stress. Corticotherapy is provided in many disorders such as autoimmune connective tissue diseases, different types of cancer, blood dyscrasias and transplant patients, among others. This makes it likely for dentists to occasionally see patients who are receiving, or have received, corticoid treatment. Some of these patients may be unable to tolerate the stress of dental treatment, thus giving rise to the risk of acute adrenal cortical failure. The present study addresses the prevention of these unpleasant and hazardous situations, with a review of the different corticoid replacement therapies applicable in dental practice.

Key words : Adrenal failure, corticoids, adrenal suppression, replacement therapy.

INTRODUCTION

In dental practice, patients are typically subjected to stressful and anxiety-causing situations either due to the application of more-or-less unpleasant surgical procedures or because of the anticipation of often imaginary pain and discomfort. Normal levels of anxiety help the individual to be alert in the event of unknown or unpleasant situations, thereby facilitating the adoption of response measures (1). Such preparation for coping with stressful situations is controlled by the neuroendocrine system, which enhances and regulates a chain of transient effects in combination with other more lasting

responses which affect synaptic fiber organization and function (2,3). The present study reviews the alterations characterizing adrenocortical insufficiency or deficiency, with the purpose of contributing to prevent situations which can give rise to acute adrenal (addisonian) crises or episodes.

The secretion of cortisol and its effects (Table 1) are the result of a complex mechanism involving the stimulation and inhibition of its hormone precursors (4). The adrenal glands are composed of an internal or core portion (the adrenal medulla) and an outer cortex. The latter is in turn responsible for the production of three classes of hormones which are essential for life: glucocorticoids (cortisol and cortisone), mineralocorticoids (aldosterone and 18-deoxycorticosterone), and androgens. Corticosteroid production and release from the adrenal cortex is in turn regulated by adrenocorticotrophic hormone (ACTH), which is synthesized and secreted in the anterior hypophysis (adenohypophysis)(5). ACTH is in turn controlled by a series of factors such as corticotropin release hormone (CRH), which is secreted by the hypothalamus. Stress induces a rise in both CRH and vasopressin (antidiuretic hormone, ADH), which acts in synergy with CRH.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Stimulates the transcription of genes encoding for enzymes which degrade proteins, thus resulting in an increased rate of liver glycogen synthesis via neoglycogenesis. Immune suppressor action. 2. Delays healing and repair of bone fractures. 3. Inhibits inflammatory and allergic responses. 4. Maintains vascular reactivity. 5. Maintains homeostasis during stress. |
|---|

Table 1. Effects of cortisol.

In accordance to the circulating glucocorticoid concentrations, a self-regulating or negative feedback mechanism is established at hypothalamic and hypophyseal level in order to control the blood hormone levels. ACTH is also regulated by circadian rhythms such as the waking-sleep cycle, with cyclic variations in the plasma cortisol concentrations in the course of the 24-hour day (6). Basal cortisol secretion in turn gradually increases with age (7), and an association moreover exists between high basal cortisol concentrations and a reduction in specific cognitive functions (8).

The above considerations point to the existence of a hypothalamic-hypophyseal-adrenal neuroendocrine axis where basically each of its components secretes a hormone that acts upon the next component – the end result being cortisol secretion, which closes the cycle by inhibiting the above mentioned axis upon rising to certain levels in blood.

In situations where the adrenal cortex is unable to produce hormones, with the resulting aldosterone and cortisol deficiency, primary adrenal failure or Addison's disease develops. Adrenal cortical failure can also be induced by the administration of exogenous corticoids at high doses for therapeutic purposes (a situation known as secondary adrenal failure). In dental practice, patients with Addison's disease or subjected to exogenous corticotherapy at supraphysiological doses are regarded as

presenting a risk status equivalent to ASA (American Society of Anesthesiologists) class II or III (9).

Cortisol deficiency clinically manifests as hypoglycemia, anorexia, nausea, weight loss, muscle weakness and diminished resistance to infections and stress. Characteristic melanic pigmentation may develop as a consequence of cessation of inhibition at hypophyseal level, with simultaneous increments of both ACTH and MSH (melanocyte stimulating hormone)(10). When this happens the skin darkens in regions such as the elbows, folds of the hands or areolas of the breasts. The oral mucosa can in turn develop black-bluish plaques.

Aldosterone is necessary for maintaining sodium and extracellular fluid balance. A lack of this hormone leads to sodium and liquid depletion with increased diuresis and secondary dehydration and hypotension (11). Secondary adrenal cortical failure is the consequence of insufficient production or secretion of ACTH, which may appear isolatedly after prolonged corticotherapy or associated to other hypophyseal disorders.

Both the diagnosis of adrenocortical insufficiency and the degree of adrenal suppression caused by corticotherapy should not be based on the magnitude of dosing, since this approach is unreliable. Instead, cortisol secretion stimulatory tests are indicated. In this sense, salivary cortisol assay offers an advantageous method for reflecting the variations in plasma cortisol. The technique is well accepted by the patient, easy to perform in the clinical setting, and has been validated at analytical level (12).

One of the effects of cortisol (Table 1) is maintenance of the constants of the internal environment in situations of stress. In this context, slowness in mobilizing the body energy reserves is possibly one of the worst consequences of glucocorticoid depletion (13).

REPLACEMENT THERAPY IN ADRENOCORTICAL INSUFFICIENCY

Isotopic studies have found the daily healthy adult cortisol output to be 5.7 mg/m² body surface area. This means that in patients with Addison's disease the required daily dose would be 10-12 mg/m² of hydrocortisone via the oral route – taking into account first-step metabolism in the liver and the bioavailability of the administered dose (14,15). In this context the 20-30 mg/m² hydrocortisone dose advocated by a number of authors would be excessive (16). The recommended posology would be as indicated in Table 2, in order to more precisely simulate the corresponding secretory pattern. Apart from glucocorticoid dosing in such patients, the addition of a mineralocorticoid is usually required. This can be achieved with 0.05-0.1 mg of fludrocortisone via the oral route. However, such a dose does not cover the cortisol requirements in the hypothetical event of a stressful situation in patients with primary adrenocortical insufficiency.

On the other hand, many diseases require corticoid administration as a habitual part of treatment. In this sense, corticoids are used for the symptomatic treatment of connective tissue diseases, allergic problems, different types of cancer, blood dyscrasias, renal disorders and gastrointestinal diseases (17). In patients subjected to corticotherapy, adrenal suppression

	8:00 a.m.	12:00 a.m.	17:00 p.m.
TREATMENT OF CHOICE	10 mg hydrocortisone	5 mg hydrocortisone	5 mg hydrocortisone

Table 2. Daily replacement therapy regimen in patients with Addison's disease

does not occur until a certain dose is reached – a situation or stage which we will refer to as “1”. Beyond this point, the glucocorticoids in blood inhibit the hypothalamic-hypophyseal-adrenal axis, and the body stops producing cortisol physiologically. This stage “2” is therefore characterized by adrenocortical suppression, though the administered corticoid dose is still insufficient to cover the organic needs in the event of stress-inducing situations. Finally, in stage “3”, the administered corticoid dose is sufficiently high to continue suppressing the adrenal cortex but also to cover the body needs in the event of stress (Figure 1).

These criteria, applied to the clinical setting, mean that patients subjected to corticotherapy present an interval in which

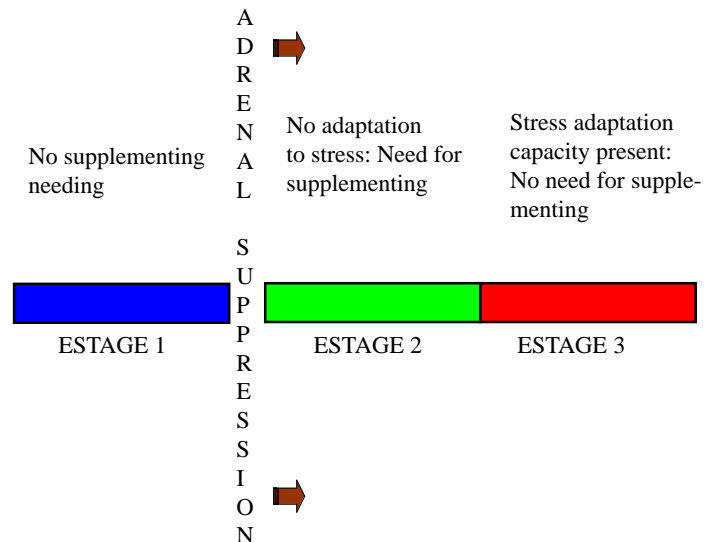


Fig. 1. Stages of adrenocortical suppression.

EQUIVALENCES	
SHORT ACTION	Biological half-live <12 horas
Hydrocortisone	20 mg
Cortisone	25 mg
INTERMEDIATE ACTION	Biological half-live 12-36 horas
Prednisone	5 mg
Prednisolone	5 mg
Methylprednisolone	4 mg
Triamcinolone	4 mg
LONG ACTION	Biological half-live >36 horas
Betamethasone	0,6 mg
Dexamethasone	0,75 mg

Table 3. Equivalences among different steroid drugs.

adrenocortical suppression coexists with a lack of adaptation to stress (stage “2” mentioned above). It is important to take into account that this interval is dependent upon both the dose and the time for which the latter has been administered (or for which the patient has stopped receiving the dose, in the event of treatment discontinuation). Dose supplementing is only needed in this interval, and should be restricted to the latter. Posteriorly, evaluation is required of the dental treatment and of the foreseeable degree of patient stress.

High-dose corticotherapy (HDC)(more than 30 mg of hydrocortisone/day or the equivalent) for short periods (less than one month) induces transient adrenal suppression, with the recovery of stress response capacity in the first 14 days after discontinuing corticoid administration. In the case of longer HDC, recovery is slower. With low-dose corticotherapy (LDC)(less than 30 mg of hydrocortisone/day) for one month, adrenal suppression does not occur. Furthermore, according to most studies, suppression is likewise not observed after longer LDC administration periods (18). If the patient has been taking 40 mg of hydrocortisone a day for at least one month, supplementing is not required, since this dosage suffices to cover the cortisol requirements in the event of stress (10). In relation to corticoid posology, where we have used hydrocortisone as reference, it is advisable to know the equivalences between the different corticoid drugs in order to define the dose ranges involved (Table 3).

Up to this point we have only mentioned systemic corticotherapy, though it should be remembered that in many cases topical treatments are prescribed. Radioimmunoanalysis (RIA) has demonstrated reductions in plasma cortisol in treatments lasting 12 days with two daily applications in open (i.e., non-occlusive) topical treatment. However, these reductions in plasma cortisol do not imply a lessening of hypothalamic-hypophyseal-adrenal axis response. In effect, it is the perpetuation of this situation which can ultimately lead to adrenocortical insufficiency (19).

Occlusive therapy plays a fundamental role in topical corticoid treatment, and can enhance the therapeutic efficacy as much as 100-fold, depending on the potency of the active drug substance, the extent of the treatment zone, and the anatomical region involved. In this sense, the scrotum, folds, face and scalp are the zones where absorption is greater. The skin of children also showed comparatively greater absorption (20).

From the odontologic perspective, two considerations apply: on one hand, the control of patient stress when contemplating dental procedures, and on the other the identification of adrenal suppression and its degree, in order to provide the best replacement therapy before conducting dental treatment (Table 4). Stress can basically be divided into two types: neurogenic stress (i.e., mediated by neural tracts) and systemic stress (with action upon the hypothalamus via the bloodstream). Patient fear of dental treatment activates systemic stress, as a result of which the control of anxiety is essential in the management of these patients. Neurogenic stress can be blocked with local anesthetics, though it should be remembered that the pain returns once the anesthetic effect wears off. Special attention should therefore

<p>1.- Routine procedures (excluding extractions and surgery).</p> <p>-Patients presently using corticoids: no supplementing required.</p> <p>-Patients with a history of regular corticoid use:</p> <ul style="list-style-type: none"> . HDC (high dose corticoids) for a maximum of 30 days Æif less than 2 weeks before, administer a maintenance dose on the day of treatment; if more than 2 weeks before, provide supplementing. . HDC for more than one month Æno established regimen. . LDC (low dose corticoids) Æno supplementing required. <p>-Patients receiving corticotherapy on alternate days for at least 30 days: on the non-corticoid days, no supplementing is required. Conservative management is indicated on the rest of days.</p>
<p>2.- Extractions or surgery, very extensive treatments, or involving highly anxious patients.</p> <p>-Patients presently using corticoids:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Up to 30 mg / day of hydrocortisone Æno supplementing required. 30 – 40 mg / day of hydrocortisone Ædouble the daily dose on the day of treatment; if postoperative pain is expected, also double the daily dose on the first postoperative day. . More than 40 mg / day of hydrocortisone for at least 30 days Æno supplementing required. <p>-Patients with a history of regular corticoid use:</p> <ul style="list-style-type: none"> . HDC (high dose corticoids) for a maximum of 30 days Æif less than 2 weeks before, administer double the normal dose on the day of treatment; if more than 2 weeks before, no supplementing required. . ADC for more than one month Æno established regimen. . LDC (low dose corticoids) Æno supplementing required.

Table 4. Corticoid replacement therapy.

also focus on postoperative pain, since the greatest cortisol-secreting stimulus in surgery is the reversion of anesthesia (21). In this sense, oral surgery is one of the procedures in odontology causing most postoperative pain. Such pain is particularly due to the associated tissue damage and concomitant inflammatory response (22). For this reason, the use of steroids where required during the postoperative period is needed to avoid an Addisonian crisis, and is moreover convenient as regards the etiological treatment of pain – since the pain stimulus is in part produced by the associated inflammation.

The general approach to management comprises the invariable use of long-acting anesthetics, conducting treatment in the morning, the use of mild sedatives in the case of apprehensive or fearful patients, control of the degree of facial osteoporosis to prevent iatrogenic fractures in patients with a long history of continuous corticotherapy (23,24), and the provision of treatment for postoperative pain. Consideration is also required of the possible interactions with other drugs which the patient may be taking. In this sense, phenytoin, barbiturates and rifampicin accelerate glucocorticoid metabolism, and should therefore either not be used in patients with adrenocortical insufficiency, or are to be administered with a parallel increase in the corticoid dose. On the other hand, prednisone bioavailability decreases with the administration of antacids, and glucocorticoids increase the requirements of insulin, oral antidiabetic drugs and hypotensive medication.

As regards the existence of adrenal suppression and its severity, as well as the application of replacement therapy, no generally accepted dosing guidelines have been established. Nevertheless, following a review of the literature, we consider the specifications in Table 4 to be adequate (18,21). It should be taken into account that the data reflected in this table refer to patients with secondary adrenocortical insufficiency.

ADDISONIAN CRISES

At present, the appearance of acute adrenocortical insufficiency or an Addisonian episode or crisis is much more likely to be attributable to secondary adrenal failure than to Addison's disease – the reason being the sudden withdrawal of exogenous corticoids, or the existence of situations requiring greater amounts of corticoids than those afforded by replacement

therapy. The resulting clinical picture comprises shock, with nausea, vomiting, abdominal pain and hypotension. Furthermore, fever and even hypothermia (26,27) may be observed in patients *a priori* at risk of adrenal failure. In this context, prevention is the best management approach for Addisonian crises. However, in some cases the situation may become complicated. In the event of an Addisonian crisis in the dental clinic, the first measure is to interrupt the dental procedure and place the patient in dorsal decubitus, while at the same time contacting the corresponding medical Emergency Service. Until reaching hospital, the patient should be administered oxygen (5-10 liters/min.). Caution is also required when administering glucocorticoids – taking care to differentiate between patients with known chronic adrenocortical insufficiency and situations in which the presentation is sudden, corresponding to an Addisonian crisis in patients not previously known to suffer adrenocortical insufficiency. In the former case 100 mg of hydrocortisone sodium succinate should be administered, followed by further dosing every 6-8 hours via the intravenous or intramuscular route. In the second situation the above mentioned supportive measures should be adopted, in wait of medical help, though without corticoid administration on the part of the dental professional. In such cases the physician usually administers dexamethasone phosphate 4 mg/6-8 hours via the intravenous route, in wait of stimulation testing with ACTH (9).

If the patient is unconscious, he or she should be placed in dorsal decubitus with the legs raised, and the dental professional should notify the corresponding Emergency Service to arrange transfer of the patient to hospital. Posteriorly, and before four minutes have elapsed, basic vital support should be provided in accordance to the patient condition. If an adrenal cause is suspected, 100 mg of hydrocortisone via the intravenous or intramuscular route should be administered, in 30 seconds if possible. Two hours later another 100 mg of hydrocortisone should be provided, dissolved in saline for intravenous or intramuscular injection (28).

In routine practice, it is common for the volume of patients cared for to go against quality of the procedures carried out. The same applies to the obtainment of a detailed case history and the performance of a thorough physical examination. In this context, adrenocortical insufficiency must be detected from the case history – the dental professional in some instances acting as a first barrier in the detection of the disease. Secondly, the specialist should be consulted while suggesting our clinical approach. The control of patient pain and anxiety, together with the provision of replacement therapy were applicable, constitute the basis for the clinico-dental management of these patients.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Barbería-Leache E. Desarrollo psicológico del niño. En: Barbería Leache E, Quesada Boig J R, Catalá Pizarro M, García Ballesta C, Mendoza Mendoza A, eds. *Odontopediatría*. Barcelona: Masson; 1995. p. 115-25.
2. Alonso R, López – Coviella I. ¿Cómo controlan las gónadas al cerebro? Bases celulares de la neuroendocrinología. *Endocrinología* 1997;44:298-308.
3. Sandi C, Castro-Almancos MA, Cambroner JC, Bailón C, Gauza C, Borrel J. Interacciones entre el sistema inmunitario y el sistema neuroendocrino. Implicaciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. *Arch de Neurobiol*

- 1989;52:277-86.
4. Rawn DJ, eds. *Biosíntesis y transporte de los lípidos de membrana y formación de los derivados del colesterol*. Madrid: Interamericana / Mc Graw-Hill; 1989. p. 537-81.
5. Williams GH, Dluhy RG. Enfermedades de la corteza suprarrenal. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds. *Harrison principios de medicina interna*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2000. p. 2312-37.
6. Biller B, Daniels GH. Sistema endocrino y metabolismo. *Regulación neuroendocrina y enfermedades de la hipófisis anterior y del hipotálamo*. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds. *Harrison. Principios de medicina interna*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2000. p. 2241-71.
7. Nicolson N, Storms Ch, Ponds R, Sulón. Salivary cortisol levels and stress reactivity in human aging. *J Gerontology* 1997;52:68-75.
8. Lupien S, Lecours AR, Lussier I, Schwartz G, Nair NPV, Meaney MJ. Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *J Neurosci* 1994;14:2893-903.
9. Malamed SF. Inconsciencia. En: Malamed SF, eds. *Urgencias médicas en la consulta de odontología*. Madrid: Mosby / Doyma libros; 1994. p. 136-52.
10. Milián Masanet A. Enfermedades endocrinas y metabólicas. En: Bagán Sebastián JV, Ceballos Salobreña A, Bermejo Fenoll A, Aguirre Urizar JM, Peñarrocha Diago M, eds. *Medicina oral*. Barcelona: Masson; 1995. p. 595-607.
11. Quintana A, Raczka E. Farmacología del sistema endocrino. Bases farmacológicas. En: Bascones A, Bullón P, Castillo J, Machuca G, Manso FJ, Serrano JS, eds. *Bases farmacológicas de la terapéutica odontológica*. Madrid: Ediciones avances médico-dentales; 2000. p. 175-208.
12. Montañés R, Rodríguez J, Pérez A, Cortés M, Ordóñez J, González F. Utilidad de la medida de cortisol salival en el estudio de la función glucocorticoide suprarrenal. *Med Clin* 1989;93:406-10.
13. Rehorst ED, De Groot GW. Preoperative management of glucocorticoid-dependent pedodontic patients. *JADA* 1976;93:809-12.
14. Lamberts SWJ, de Herder WW, van der Lely AJ. Insuficiencia hipofisaria. *Lancet* 1998;33:342-50.
15. DeVile CJ, Stanhope R. Hydrocortisone replacement therapy in children and adolescents with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:251
16. Cleare DJ, Heap E, Malhi FS, Welley S, O'keane V, Miell J. Hidrocortisona a dosis bajas en el síndrome de fatiga crónica: un ensayo cruzado. *Lancet* 1999;34:338-42.
17. Planas ME, Sánchez S. Farmacología de la inflamación. En: Esplugues J, Morcillo EJ, de Andrés-Trelles F, eds. *Farmacología en la clínica dental*. Barcelona: J.R. Prou Editores; 1993. p. 155-79.
18. Glick M. Glucocorticosteroid replacement therapy: A literature review and suggested replacement therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:614-20.
19. Bosch R, Grasa M^aP, Carapeto FJ. Repercusión sistémica por corticoterapia tópica. *Actas Dermo-Sif* 1986;77:343-51.
20. Bosch García RJ. Efectos indeseables de la corticoterapia tópica. *Piel* 1987;2:343-47.
21. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Insuficiencia suprarrenal. En: Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL, eds. *Tratamiento odontológico en pacientes bajo tratamiento médico*. Madrid: Harcourt Brace de España, S.A; 1998. p. 410-17.
22. Sanchís Bielsa JM, Peñarrocha Diago M. Dolor orofacial postquirúrgico. En: Peñarrocha Diago M, eds. *Dolor orofacial etiología diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: Masson; 1997. p. 267-85.
23. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:1001-5
24. Hougardy DM, Peterson GM, Bleasel MD, Randall CT. Is enough attention being given to the adverse effects of corticosteroid therapy?. *Clin Pharm Ther* 2000;25:227-34.
25. Flórez J, Amado JA. Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, eds. *Farmacología humana*. 3^a ed. Barcelona: Massons a; 1997. p. 901-15.
26. Rose LF, Kaye D, eds. *Medicina interna en odontología*. Barcelona: Salvat Editores, S.A; 1992. p. 1328-30.
27. Gómez-Balaguer M, Costa P, Peña MJ, Gilsanz-Peral A, Valdivieso B, Rodríguez M. Crisis Addisoniana provocada por ketoconazol a altas dosis. *Atención Primaria* 1987;4:68-72.
28. Cerdà Vila M. Generalidades. En: Ruano M, Perales N, eds. *Manual de soporte vital avanzado*. Barcelona: Masson; 1996. p. 1 – 11.