

Consideraciones para una corticoterapia segura *Considerations for safe glucocorticoid therapy*

Comité Nacional de Endocrinología^a

RESUMEN

Los glucocorticoides sintéticos tienen innumerables aplicaciones terapéuticas y son frecuentemente utilizados en la práctica médica. Los cambios en la gran variedad de moléculas sintéticas y las distintas vías de administración hacen que existan diferencias en cuanto a la acción antiinflamatoria, a la acción terapéutica y a los efectos mineralocorticoideos.

Los endocrinólogos son consultados, en general, para evaluar el descenso paulatino del tratamiento, más que para indicarlo. Se presenta información general y consejos prácticos para el pediatra, para minimizar los efectos adversos y las consideraciones a tener en cuenta para la suspensión del tratamiento.

Palabras clave: glucocorticoides, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.

ABSTRACT

Synthetic glucocorticoids have innumerable therapeutic applications and are frequently used in medical practice. Changes in the wide variety of synthetic molecules and the different routes of administration cause differences in anti-inflammatory action, therapeutic action and mineralocorticoid effects.

Endocrinologists are generally consulted to evaluate the gradual decline in treatment, rather than to indicate it. We present general information and practical advice to the pediatrician to minimize the adverse effects and considerations to be taken into account for the suspension of treatment.

Key words: glucocorticoids, drug-related side effects and adverse reactions.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.S71>

Cómo citar: Comité Nacional de Endocrinología. Consideraciones para una corticoterapia segura. *Arch Argent Pediatr* 2018;116 Supl 3: S71-S76.

GENERALIDADES

Desde la introducción de los glucocorticoides en el tratamiento de la artritis reumatoidea en 1949, las aplicaciones terapéuticas de estas drogas fueron ampliadas para abarcar un gran número de enfermedades endócrinas y no endócrinas.

En Endocrinología, se indican en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita y resistencia a los glucocorticoides.¹

También se utilizan en pacientes con oftalmopatía de Graves y en pruebas diagnósticas en el estudio del síndrome de Cushing (SC).^{2,3}

Además, debido a sus propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias, se utilizan en una amplia gama de trastornos no endócrinos que afectan diferentes sistemas.⁴

Así es como muchos compuestos sintéticos son utilizados por diferentes vías (oral, endovenosa, intraarticular, inhalatoria, rectal, tópica) en reumatología, dermatología, nefrología, neumonología, hepatología y gastroenterología, en trasplantes, neurología, otorrinolaringología, etc.¹

Las potencias relativas y algunas características farmacocinéticas se muestran en la *Tabla 1*.

Correspondencia:
Dra. Viviana R. Pipman:
vivipipman@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 13-11-2017
Aceptado: 2-1-2018

Coordinación: Dra. Viviana R. Pipman

Integrantes: Dra. Elisabeth Boulgourdjian, Dra. Viviana R. Pipman, Dra. Andrea Arcari, Dra. Ana Keselman, Dra. Sonia V. Bengolea, Dr. Guillermo Alonso, Dra. Silvia D'Amato, Dra. Mariana Costanzo, Dra. Titania Pasqualini

Colaboradora: Dra. Clara Valeri

¿QUÉ DEBEMOS EVALUAR ANTE EL TRATAMIENTO CRÓNICO CON CORTICOIDES?

Es importante evaluar lo siguiente:

1. Los efectos secundarios de los glucocorticoides

- Desarrollo de un síndrome de exceso de glucocorticoides o síndrome de Cushing exógeno (SCE).
- Supresión crónica del eje corticotropo o insuficiencia suprarrenal.

2. ¿Cómo hacer para minimizar los efectos negativos de los glucocorticoides?

3. Las consideraciones a tener en cuenta para la suspensión del tratamiento

1. Los efectos secundarios de los glucocorticoides

a) Desarrollo de un síndrome de exceso de glucocorticoides o SCE

- Aumento de la gluconeogénesis y resistencia a la insulina, con riesgo posterior de diabetes.
- Aumento del catabolismo proteico, con riesgo de emaciación, osteoporosis y adelgazamiento de la piel.
- Aumento y redistribución de la grasa corporal que produce obesidad de predominio central, facies de luna llena, giba dorsal con extremidades relativamente delgadas.
- Involución del tejido linfático y disminución

de la respuesta inflamatoria con decrecimiento de la inmunidad celular y humoral, por lo que aumenta la susceptibilidad a las infecciones.

- Aumento de la secreción de ácido gástrico, con síntomas de irritación y predisposición a una úlcera gastroduodenal.⁵
- Retención de sodio y redistribución de los fluidos corporales, con consecuente edema e hipertensión arterial.
- Retraso del crecimiento y desarrollo y de la maduración esquelética. Al actuar en el cartílago de crecimiento, disminuyen el número, la proliferación y la diferenciación de los condrocitos; aumenta la apoptosis; disminuyen la síntesis de la matriz ósea, la señal de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (*insulin-like growth factor-1*; IGF1, por sus siglas en inglés) y la zona de mineralización.⁶
- En el caso de tratamiento con corticoides inhalados (CI), la mayor susceptibilidad a los efectos supresores del crecimiento se observa durante el primer año de vida, en que suelen ser más graves, en la prepubertad y durante el desarrollo puberal.^{7,8} Estos efectos pueden ser minimizados utilizando la dosis mínima efectiva y el dispositivo y la técnica apropiados, el uso concomitante de agentes antiinflamatorios alternativos y la elección apropiada del CI.⁹

TABLA 1. Equivalencias de glucocorticoides y potencias biológicas relativas

Droga	Dosis equivalentes (mg)	Potencia glucocorticoidea antiinflamatoria	Potencia mineralocorticoidea	Potencia que retrasa el crecimiento	Supresión del eje HHA	Vida media plasmática (min)
Acción corta (vida media biológica) (8-12 h)						
Cortisona	25	0,8	0,8			90
Hidrocortisona	20	1	1	1	1	80-118
Acción intermedia (vida media biológica) (18-36 h)						
Prednisona	5	4	0,8		4	60
Prednisolona	5	4	0,8	5		115-200
Triamcinolona	4	5	0		4	30
Metilprednisolona	4	5	0,5		4	180
Fludrocortisona	2	10	200		12	200
Deflazacort	7,5	4	0,5			130-180
Acción larga (vida media biológica) (36-54 h)						
Dexametasona	0,75	25	0	80	17	200
Betametasona	0,6	30	0			300

HHA: hipotálamo-hipofisoadrenal.

(Modificado de Endotext; Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(2):193-208. y de Pitarch Flors R. Cálculo equivalencias de corticoides. 2011. Disponible en: www.rccc.eu/ppc/calculadoras/corticoides.htm).

- Disminución de la secreción de gonadotrofinas con descenso de la concentración de testosterona en los varones y de estrógenos y progesterona en las mujeres, con anovulación y amenorrea.
- Se debe tener en cuenta que hay publicaciones que comunican el desarrollo de SCE en pacientes con tratamiento tópico, como gotas oftálmicas o preparados dermatológicos.^{10,11}
- La aparición de los síntomas y signos de SCE dependerá de las dosis y la duración del tratamiento, independientemente del agente utilizado y la vía de administración. Sin embargo, también ha sido descrita la aparición de SCE en pacientes que reciben bajas dosis de glucocorticoides y esto se ha asociado a una sensibilidad aumentada a estas drogas.¹¹

El cuadro clínico del SCE es similar al del endógeno, pero se destacan las siguientes diferencias importantes:¹⁰

- La instauración del cuadro es más abrupta al coincidir con el inicio del tratamiento con corticoides.
 - Los signos que aparecen más prontamente son los efectos psiquiátricos, el insomnio y el aumento del apetito.
 - No se observa hiperpigmentación de la piel y las mucosas, debido a que los niveles de hormona corticotropina (*adrenocorticotropic hormone*; ACTH, por sus siglas en inglés) se encuentran siempre suprimidos.
 - Los signos como el hirsutismo y el acné dependen de los niveles séricos de andrógenos y suelen ser menos frecuentes en el SCE, ya que la síntesis de esteroides adrenales está suprimida.
 - Si bien se observa un aumento en la incidencia de hipertensión arterial, estos pacientes pueden presentar menos hipertensión e hipokalemia, dependiendo de la actividad mineralocorticoide del corticoide administrado.
 - Los pacientes con SCE tienen un aumento en la incidencia de glaucoma, cataratas y otras complicaciones oculares, como así también un aumento del riesgo de presentar necrosis avascular de la cabeza femoral.¹²
 - La osteoporosis es una de las complicaciones más preocupantes; se han desarrollado consensos para su prevención y tratamiento, los cuales incluyen aumentar el ejercicio físico y evitar el tabaco. Se debe considerar la suplementación con calcio y vitamina D.¹³⁻¹⁷
- b) Supresión crónica del eje corticotropo o insuficiencia suprarrenal*
- La administración crónica de altas dosis de corticoides es la causa más frecuente de insuficiencia adrenal.
 - Los corticoides exógenos inducen supresión adrenal cuando son usados en dosis suprafisiológicas y por tiempo prolongado. La administración exógena de glucocorticoides lleva a una supresión del eje hipotálamo-hipofisoadrenal (HHA). Disminuyen la síntesis y la secreción de la hormona hipotalámica liberadora de ACTH (*corticotropin-releasing hormone*; CRH, por sus siglas en inglés), que bloquea la acción liberadora de ACTH hipofisaria, con atrofia posterior de las células corticotropas de la hipófisis anterior. Esto resulta en la pérdida de la habilidad de la corteza adrenal para producir suficiente cantidad de cortisol, sin compromiso mineralocorticoide, ya que esta función depende del sistema renina-angiotensina.
 - Es decir que el uso de corticoides exógenos, primero, lleva a la supresión del eje HHA y, luego, a la inactividad y atrofia de las glándulas suprarrenales. Por lo tanto, si el tratamiento se detiene abruptamente, el paciente puede desarrollar manifestaciones de deficiencia de glucocorticoide, ya que las glándulas suprarrenales son incapaces de generar suficiente cortisol.
 - La inhibición del eje HHA, inducida por la administración exógena de glucocorticoides, puede persistir entre 6 y 12 meses después de la suspensión del tratamiento.^{1,10}
 - En cuanto al empleo de corticoides *por vía inhalatoria (CI)*, es ampliamente recomendado como tratamiento de 1ª línea en pacientes pediátricos con asma persistente, y hay numerosos ensayos clínicos aleatorizados que han confirmado repetidamente su efectividad comparados con placebo.
 - El tratamiento exclusivo por vía inhalatoria, si bien con baja frecuencia, puede provocar crisis adrenal al suspenderse, en relación con la dosis recibida y la duración del tratamiento.¹⁸
 - Se debe tener en cuenta que el uso combinado de CI y orales aumenta el riesgo de supresión de HHA.^{18,19}
 - El eje HHA debería ser evaluado sistemáticamente en todo paciente que recibiera altas dosis de fluticasona (FLU), más de 400 µg/día por más de 1 año en niños y más de 1000 µg/día en adultos.²⁰⁻²²

- El uso de CI en la dosis mínima recomendada, aumentando la dosis solo si es requerido, es útil para prevenir estas complicaciones.²³
- El eje HHA puede estar inhibido aún en ausencia de alteraciones del crecimiento o de características clínicas de SC, por lo cual es importante estar atentos ante signos de insuficiencia adrenal.
- Los signos clásicos de insuficiencia adrenal son en forma progresiva: fatiga, sudoración, inapetencia, disminución de la tolerancia al ejercicio. Náuseas, vómitos, dolor abdominal, hipotensión, vértigo, mareos. Convulsiones por hipoglucemia, coma.

2. ¿Cómo hacer para minimizar los efectos negativos de los corticoides?²⁴

- Usar las dosis más bajas efectivas durante el menor tiempo posible.
- Para disminuir la supresión del eje HHA, se sugiere una dosis única matinal y/o en días alternos.
- Mantener la actividad física o realizar terapia física, si fuera necesario.
- Plan de alimentación restringido en sodio.
- Asegurar un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

3. Consideraciones sobre la suspensión de un tratamiento con corticoides^{10,25}

La indicación y el manejo de los corticoides utilizados para el tratamiento de enfermedades crónicas dependerá de la enfermedad de base y queda a criterio del equipo médico tratante. Cuando se considere la suspensión, es conveniente tener en cuenta que el riesgo de supresión del eje HHA puede persistir varios meses o hasta un año. Los pacientes deben ser alertados sobre la aparición de síntomas de insuficiencia adrenal y quedar bajo vigilancia estricta. Se deben indicar corticoides ante situaciones de estrés físico o síntomas de insuficiencia adrenal (*Tabla 2*).^{26,29}

Los pacientes que recibieron terapia por menos de 15 días no suelen presentar supresión del eje. El riesgo de supresión del eje es mayor en pacientes con aspecto *Cushing*. En todos los casos, se deben alertar y pesquisar los signos y síntomas de supresión del eje. Se debe tener en cuenta que la dosis fisiológica de reemplazo es equivalente a 10-12 mg/m²/día de hidrocortisona.³⁰⁻³² Esto se debe a que la tasa de producción diaria de cortisol es de 5,7-7,4 mg/m²/día y se estima una pérdida de la mitad de la dosis en el primer paso hepático.³³

Pasos recomendados para la suspensión de la corticoterapia prolongada:^{25,30-33}

- Corticoterapia menor de 10 días (cualquier dosis): se puede suspender abruptamente.
- Corticoterapia mayor de 10-15 días: se sugiere estimar el riesgo de supresión del eje HHA considerando la potencia, la dosis y el tiempo de tratamiento con corticoides, así como la presencia de aspecto *Cushing*. a) Si se estima un riesgo elevado, se debe asumir la supresión del eje y, en estos casos, se recomienda un lento y progresivo descenso de los corticoides, manteniendo las pautas ante situaciones de estrés durante el descenso y hasta un año luego de la suspensión. b) Si se estima un riesgo bajo (tratamientos entre 10 y 15 días o tratamientos más prolongados, pero en dosis debajo de las fisiológicas o en dosis fisiológicas pero administradas en días alternos), la suspensión se podría hacer de forma más rápida en relación con el control de la enfermedad de base. c) Si no se puede estimar el riesgo, es conveniente asumir un riesgo elevado.

El balance costo-beneficio de estudiar la suficiencia del eje HHA en pacientes con antecedente de tratamiento prolongado con corticoides, si bien no ha sido evaluado en profundidad, se debe considerar cuando esté

TABLA 2. La recuperación del eje hipotálamo-hipofisoadrenal consta de 4 etapas³¹

Tiempo (meses)	Cortisol sérico matinal basal	ACTH sérica basal	Test de estimulación del eje HHA
0-1	Disminuido	Disminuido	Anormal
2-5	Disminuido	Normal o aumentado	Anormal
6-9	Normal	Normal	Anormal
Mayor de 9	Normal	Normal	Normal

HHA: hipotálamo-hipofisoadrenal; ACTH: hormona corticotropina.

Recuperación del eje hipotálamo-hipofisogonadal luego de la suspensión del tratamiento crónico con corticoides (modificado de Graber y col., ref 38 del trabajo brasilero de 2008. Alves C et ál. Retirada da corticoterapia. *Jornal de Pediatria*. 2008, vol. 84, 3).

disponible, especialmente en pacientes con mayor riesgo de supresión. En caso de realizar una evaluación del eje HHA, el paciente debe estar recibiendo una dosis menor de la dosis fisiológica de corticoides. La evaluación puede realizarse midiendo los niveles de cortisol matinal y habiendo suspendido la toma 24 h antes de la extracción.

- Si el valor es mayor de 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$, el eje HHA se encuentra indemne.
- Con valores entre 10 y 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$, se puede suspender el tratamiento manteniendo las pautas antiestrés.
- Con valores entre 5 y 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, no es posible garantizar la suficiente producción diaria de cortisol y requiere consulta con Endocrinología.
- Si es menor de 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$, se considera insuficiente, por lo que deberá continuar con el reemplazo con hidrocortisona.

El test más apropiado para evaluar la recuperación del eje en pacientes que han recibido tratamiento con corticoides es la prueba de ACTH sintético de baja dosis. Sin embargo, este estudio no se encuentra disponible en todos los ámbitos en nuestro país y requiere una evaluación previa por el especialista.³⁴

Régimen recomendado para el descenso de corticoides

Existen distintos regímenes propuestos para el descenso de corticoides en pacientes con riesgo de presentar supresión del eje HHA. Si bien no existe evidencia acerca de cuál de ellos es mejor, se recomienda lo siguiente:

1. Suspender en forma progresiva disminuyendo el 25% de la dosis cada 4-7 días hasta alcanzar la dosis equivalente a la dosis fisiológica de reemplazo de hidrocortisona (*Tabla 1*).
2. Continuar con la dosis fisiológica de reemplazo de hidrocortisona, dividida en 2 tomas (cada 12 h) durante 7-10 días.
3. Luego, pasar a la mitad de la dosis fisiológica, en una toma diaria matinal, y mantenerla durante 7-10 días evaluando la tolerancia (reactivación de la enfermedad de base y/o signos de privación de glucocorticoides).
4. Si se tolera bien, se puede suspender.
5. Una vez suspendido el reemplazo con glucocorticoides, es muy importante monitorear la aparición de síntomas de insuficiencia adrenal.
6. Se debe advertir que, ante situaciones de estrés grave, deben administrarse corticoides según

las pautas antiestrés. Los pacientes deben contar con una identificación y las recomendaciones por escrito para que el médico que los asista sepa cómo proceder ante dichas situaciones. Se deben mantener las pautas antiestrés durante 9-12 meses de la suspensión.

Pautas antiestrés^{30,31}

- Estrés leve: por ejemplo, fiebre, dolor, procesos dentales (extracción molar), infecciones leves sin vómitos (buen estado general).
Se debe considerar administrar hidrocortisona por vía oral, 20 mg/m^2 , durante la duración del proceso.
- Estrés grave: vómitos, cirugías, infecciones graves, crisis adrenal (mal estado general).
Hidrocortisona: 60 mg/m^2 /dosis, endovenosa, en bolo.
Se debe seguir con hidrocortisona a razón de 60 mg/m^2 /día cada 4-6 h o en goteo continuo durante 48 h.
Luego se maneja como estrés leve por 48 h antes de volver a la dosis habitual.
- Cirugía programada (profilaxis quirúrgica):
Hidrocortisona a razón de 60 mg/m^2 /dosis 1 hora antes del procedimiento + 60 mg/m^2 /dosis durante él. Se debe continuar durante 24-48 h con dosis de 60 mg/m^2 /día para luego, según el caso, disminuir progresivamente.

COMENTARIOS FINALES

El uso de glucocorticoides para el tratamiento de diferentes enfermedades crónicas se encuentra muy difundido y ejerce un efecto beneficioso al controlar los síntomas y llevar al bienestar del paciente.

Sin embargo, se debe estar muy atento ante los probables efectos secundarios que pueden presentarse, ya sea con un cuadro de exceso de glucocorticoides o SCE o, de lo contrario, con manifestaciones de insuficiencia suprarrenal por inhibición crónica del eje corticotropo, que se evidencia si se suspende abruptamente su administración.

Se resalta la importancia de estar alerta frente a esta posibilidad, que puede persistir más allá del tiempo de suspensión, con un tiempo de recuperación casi *ad integrum* de alrededor de un año.

Se deben tratar de usar las menores dosis y el menor tiempo posible para minimizar los efectos adversos y considerar las recomendaciones a tener en cuenta para la suspensión del tratamiento. ■

REFERENCIAS

- Chrousos G, Pavlaki A, Magiakou MA. Glucocorticoid Therapy and Adrenal Suppression. *Endotext*. 2011. [Consulta: junio 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279156/>.
- Chrousos G. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical Antagonists. In Katzung BG (edit). *Basic & Clinical Pharmacology*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2006:635-52.
- Stewart PM. The adrenal cortex. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008:445-504.
- Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med*. 1993;119(12):1198-208.
- Díez JJ, Rodríguez-Arno MD, Gómez-Pan A. Hiperfunción suprarrenal: Síndrome de Cushing e hiperaldosteronismo primario. En Pomo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2002:1006-25.
- Wong SC, Dobie R, Altowati MA, et al. Growth and the growth hormone-insulin like growth factor 1 axis in children with chronic inflammation: Current evidence, gaps in knowledge, and future directions. *Endocr Rev*. 2016;37(1):62-110.
- Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Resp Crit Care Med*. 2001;164(4):521-35.
- Christensson C, Thorén A, Lindberg B. Safety of inhaled budesonide. Clinical manifestations of systemic corticosteroid-related adverse effects. *Drug Saf*. 2008;31(11):965-88.
- Philip J. The Effects of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children. *Open Respir Med J*. 2014;8:66-73.
- Costanzo M, Guercio G, Ciaccio M, et al. A. Evaluación del eje suprarrenal. Síndrome de Cushing. [Consulta: junio 2017]. Disponible en <http://www.endopedonline.com.ar/img/n24/rev24esp.pdf>.
- Vassiliadi D, Tzagarakis S. Unusual causes of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(8):1245-52.
- Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(2):371-84.
- Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. 2006;17(1):8-19.
- Zhang Y, Milojevic D. Protecting Bone Health in Pediatric Rheumatic Diseases: Pharmacological Considerations. *Paediatr Drugs*. 2017;19(3):193-211.
- Bell JM, Shields MD, Watters J, et al. Interventions to prevent and treat corticosteroid-induced osteoporosis and prevent osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD010899.
- Högler W, Ward L. Osteoporosis in Children with Chronic Disease. *Endocr Dev*. 2015;28:176-95.
- Soybilgic A, Teshler M, Wagner-Weiner L, et al. A survey of steroid-related osteoporosis diagnosis, prevention and treatment practices of pediatric rheumatologists in North America. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:24.
- Zöllner E, Lombard C, Galal U, et al. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Suppression in Asthmatic School Children. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1512-9.
- Mortimer KJ, Tata LJ, Smith CJ, et al. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. *Thorax*. 2006;61(5):405-8.
- Todd G, Acerini C, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2002;87(6):457-61.
- Paton J, Jardine E, McNeill E, et al. Adrenal responses to low dose synthetic ACTH (Synacthen) in children receiving high dose inhaled fluticasone. *Arch Dis Child*. 2006;91(10):808-13.
- Todd G. High-dose inhaled fluticasone, adrenal crisis and a fatal accident inquiry. *Arch Dis Child*. 2007;92(4):372-3.
- Sannarangappa V, Jalleh R. Inhaled Corticosteroids and Secondary Adrenal Insufficiency. *Open Respir Med J*. 2014;8:93-100.
- Katz D, Ambiel R, Miragaya K. Corticoterapia prolongada: repercusiones endocrinometabólicas. *Arch Neurol Neurocir Neuropsiquiatr*. 2007;13(2):46-50.
- Brunetto O. Corticoterapia en pacientes críticos. Jornadas Nacionales del Centenario de la Sociedad Argentina de Pediatría. 28-30 abril de 2011. [Consulta: junio de 2017]. Disponible en: www.sap.org.ar/docs/congresos/2011/emergencias/brunetto_corticoides.pdf.
- Romanholi A, Salgado LR. Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticoides. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:1280-92.
- Costanzo M, Guercio G, Rivarola MA, et al. Insuficiencia adrenal en la población pediátrica. *Rev Salud Cardíometabólica Endocrinol Nutr*. 2008;1:54-64.
- Ciaccio M, Mendilaharsu H, Rivarola MA. Corticoterapia prolongada. En: *Criterios de Atención*. Buenos Aires: Fundación Garrahan; 2000;271-9.
- Rivarola M. Repercusiones endocrinológicas y generales del uso terapéutico de corticoides. *Arch Argent Pediatr*. 1988;86(3):163-7.
- Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):193-208.
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4133-60.
- Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med*. 2014;275(2):104-15.
- Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, et al. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(6):1505-10.
- Kazlauskrute R, Evans AV, Villabona C, et al. Corticotropin tests for Hypothalamic - Pituitary - Adrenal Insufficiency: A Metanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;9e(11):4245-53.