

Uso de Glucocorticoides en la edad pediátrica

Dr. Carlos F. Crespo de Vega*
Dr. Carlos M. Arroyave Hernández**

Resumen

Considerando la utilidad que tienen los glucocorticoides en su uso, en su forma sistémica en pediatría y la resistencia que existe en su prescripción, presentamos una revisión con el objeto de establecer lineamientos para su uso, tipos de glucocorticoides y sus equivalencias, comparando cortisol, cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona. De acuerdo a sus propiedades, se mencionan cuales son de corta acción (Cortisol, cortisona) intermedia (Prednisona, prednisolona, metilprednisolona y triamcinolona) y larga (dexametasona y betametasona). En cuanto a sus indicaciones que pudieramos decir son de reemplazo y por su acción farmacológica, sabemos que se indican tanto para su uso inmediato en terapia intensiva como mediato en forma crónica. Se explica la razón de porque se prescriben en diferentes situaciones clínicas, sabiendo que hay algunas que se basan más en la experiencia que la aplicación fisiopatológica. También se hacen consideraciones para su uso en cirugía. Se mencionan las alteraciones que tienen con otros medicamentos tales como fenobarbital, fenilhidantoína, anfotericina B y rifampicina. Enfermedades que modifican la acción de los glucocorticoides sobre todo las hepatopatías, hipo e hipertiroidismo. Se describe la forma de suspenderlos cuando se usan por menos de 7, 10, 15 o más de 15 días.

Palabras clave: Corticosteroides, pediatría.

Summary

Corticosteroids are important drugs during treatment of several diseases in children, however there is a resistance for their prescription. In the present paper, we present a review to establish their indications, type of glucocorticoids and equivalence between cortisol, cortisone, prednisone, prednisolone, methylprednisolone, triamcinolone, betametasone and dexametasone. According to their properties, we describe which ones are of short action (cortisol, cortisone), intermediate (prednisone, prednisolone, methylprednisolone and triamcinolone) and long duration (dexametasone and betametasone). They can be use for immediate action intensive care units or for chronic use in several diseases. In both situations could be patients with deficient production or for the type of disease according to pharmacology of glucocorticoids. Why and how can be use in surgery. We mentioned the interaction with other drugs such as phenobarbital, phenilhidantoine, anfotericine B and ryfampicine. Diseases that modify the action of glucocorticoids specially liver and tyroid disease. We mention schedule or termination when they are give for less that 7, 10, 15 or more than 15 days.

Key words: Corticosteroids, children.

* Departamento de pediatría, Morones Prieto 3000, Escuela de Medicina I.S.I.T.E.S.M., Monterrey, N.L.

** Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Querétaro, Clavel 200, Col. Prados de la Capilla, Querétaro, Qro.

Durante ya casi cinco décadas, los Glucocorticoides (GI) han sido usados terapéuticamente en infinidad de padecimientos, y en ese tiempo, han mejorado notablemente nuestros conocimientos sobre la farmacología, indicaciones, contraindicaciones y efectos colaterales de los mismos.

Sin embargo, en ocasiones hay resistencia para su uso, a pesar de que hay condiciones clínicas en las cuales son el medicamento de elección o su uso preventivo a corto plazo es de gran utilidad.¹

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Revisar los tipos de GI que existen para uso sistémico en pediatría.
2. Establecer lineamientos para su uso en pediatría
3. Conocer las interacciones de los GI con otros medicamentos
4. Revisar las enfermedades que puedan afectar el metabolismo de los GI.
5. Conocer las formas de discontinuar los GI

Tipos de Glucocorticoides

Los GI son moléculas esteroideas con una estructura básica del ciclopentanoperhidrofenantreno, compuesta por 4 anillos denominados A, B, C y D y constituidos por 21 átomos de carbono.

En la corteza suprarrenal, bajo el estímulo de la ACTH hipofisiaria, se sintetiza a partir de el colesterol, los GI endógenos naturales: el CORTISOL y en mucho menor medida la CORTISONA.

Además de los GI naturales, se han desarrollado GI sintéticos en los que mediante modificaciones en la estructura básica de los compuestos naturales, se consiguen moléculas que incrementan las propiedades antiinflamatorias de los GI y disminuyen los efectos mineralcorticoides (retención de Na⁺) ver cuadro 1.

Para usar correctamente los GI, es importante conocer:

- La potencia antiinflamatoria

- El posible efecto mineralocorticoide, y
- La vida media biológica

La vida media biológica de los GI se basa en la duración de la supresión de la ACTH que le sigue a la administración de cada glucocorticoide, ver cuadro 1.

Considerando las propiedades de las GI desde un punto de vista práctico, se pueden clasificar en:

- a) GI de acción corta (vida media biológica entre 8 a 12 hrs.):
 - Cortisol
 - Cortisona
- b) GI de acción intermedia (vida media biológica de 12 a 36 hrs.):
 - Prednisona
 - Prednisolona
 - Metilprednisolona
 - Triamcinolona
- c) GI de acción larga (vida media biológica de 36 a 54 hrs.):
 - Dexametasona
 - Betametasona

La equivalencia con el CORTISOL (mg) es de:

1.25	mg de Cortisona
0.25	mg de Prednisona
0.25	mg de Prednisolona
0.20	mg de Metilprednisolona
0.20	mg de Triamcinolona
0.0375	mg de Dexametasona
0.0375	mg de Betametasona

De las propiedades biológicas nos interesa saber que no tienen acción mineralocorticoide (retenedora de Na⁺) la triamcinolona, dexametasona y la betametasona.

Los GI con mayor potencia antiinflamatoria, mg por mg, son la dexametasona y la betametasona.

Debemos tener siempre en mente que la hidrocortisona es la forma sintética e idéntica del cortisol.

La cortisona es biológicamente inactiva y tiene que ser convertida a hidrocortisona, su forma activa en el hígado como la conversión es incompleta²⁰ los requerimientos de cortisona, en comparación del cortisol, son 20% mayores.

Principales Glucocorticoides ^{18, 19}

Compuesto	Potencia Antiinflamatoria	Potencia Mineralcorticoide	Vida media Biológica (hrs)	Dosis Equivalentes (mg)
Cortisol	1	1	8-12	20
Cortisona	0.8	0.8	8-12	25
Prednisona	4	0.8	12-36	5
Prednisolona	4	0.8	12-36	5
Metilprednisolona	5	0.5	12-36	4
Triamcinolona	5	0	12-36	4
Betametasona	25	0	36-54	0.75
Dexametasona	25	0	36-54	0.75

La prednisona también es biológicamente inactiva, y debe ser transformada en hígado a su forma activa, la prednisolona ^{10,20}.

Estas propiedades hay que considerarlas en pacientes con enfermedades hepáticas.

Usos de los Glucocorticoides en Pediatría ^{6,8,15,17}

En pediatría, hay 2 situaciones en las que están indicadas los Gl. Primero de reemplazo y segundo por su acción farmacológica.

Cuando los usamos como reemplazo debemos considerarlo siguiente:

1. Al administrar Gl a un paciente que no produzca su propio cortisol endógeno, se debe de tratar de imitar en lo posible la función corticosuprarrenal, por lo que el mejor agente de reemplazo es el cortisol (la Hidrocortisona) ¹⁶.
2. Se sabe que en condiciones normales, las suprarrenales producen 7 a 9 mg/m²/día de cortisol, independientemente de la edad o sexo del individuo ^{9,14}. (Antes se pensaba que era de 12mg/m²/día), en condiciones de estrés, la producción de cortisol se incrementa de 3 a 5 veces (21-45 mg/m²/día), dependiendo de la severidad de éste.
3. En condiciones normales, la producción normal de cortisol es mayor en la mañana y menor en la noche (ciclo circadiano que existe en el humano a partir del 1er año de vida hasta la muerte) ⁹

Un esquema ideal de reemplazo sería:

Cortisol (hidrocortisona) a dosis de 15 – 20 mg/m²/día. Por vía oral, no todo el cortisol es absorbido por el tubo digestivo, por lo que la dosis se incrementa al doble.

Anteriormente se creía que la dosis oral de reemplazo debía ser 24 mg/m²/día de cortisol, pero se demostró que ésta, era una dosis excesiva.

Por vía parenteral, la dosis de reemplazo de hidrocortisona es de 7 – 9 mg/m²/día.

La dosis total diaria se divide en 3, para tratar de imitar el ciclo circadiano normal.¹³

- el 50% de la dosis en la mañana
- el 25% temprano en la tarde
- el 25% en la noche

En situaciones de estrés, la dosis que el paciente recibe como mantenimiento, se multiplica por 3 ó por 5, según lo intenso de éste, dividiéndose en estas circunstancias la dosis diaria en porciones iguales durante el día¹³:

Oral: mg/m²/día x 3 ó x 5, dado en 3 dosis iguales.
IM ó IV: 7-9 mg/m²/día x 3 ó x 5, dado en 4 dosis iguales

Las GI sintéticos como la prednisona y dexametasona no se recomiendan en niños para uso como reemplazo (cuando no se produce cortisol endógeno), ya que por su vida media más larga, tiene mayor tendencia a suprimir el crecimiento.

Una vez que se completa el crecimiento, la hidrocortisona puede ser cambiada a prednisona a dosis de reemplazo¹⁶.

En situaciones clínicas especiales, las dosis farmacológicas de los GI, están basadas en la experiencia más que en bases fisiopatológicas.

Es importante hacer notar que en la mayoría de los casos en que se usan las GI a dosis farmacológicas, es solo como un coadyuvante en el tratamiento.

La prednisona es uno de los GI más usados, ya que tienen un poder antiinflamatorio 4 veces mayor que la hidrocortisona, tiene menor capacidad retenedora de Na⁺.

Su vida media no es tan prolongada como la dexametasona o la betametasona, lo que permite una mayor flexibilidad para su administración, según las circunstancias presentes:

- Ya sea usándola en dosis fraccionadas durante el día
- O como una dosis diaria por la mañana
- O dando el doble de la dosis diaria, en la mañana de días alternos, esquema que inhibe menos al eje Hipotálamo – Pituitaria – Adrenal (HPA) y al crecimiento (esquema de días alternos).

Los GI con fuerte acción antiinflamatoria como la dexametasona o la betametasona, se pueden usar en niños por períodos cortos de tiempo, los cuales serán definidos por el médico especialista.

En general, se puede dividir en 3 tipos, los usos de los GI a dosis farmacológicas.

1. Como terapia intensiva de corto plazo, usando dosis altas de GI para tratar eventos como:

- Crisis suprarrenales
- Choque anafiláctico
- Edema angioneurótico
- Meningococcemia
- Hipertermia maligna
- Crisis asmática

En estas circunstancias es donde mejor aplica el concepto que el uso de los GI, en su mayor parte es empírico, basado en la experiencia pero con pocas bases fisiopatológicas.

En estas condiciones, los GI deben ser administrados IV, a dosis altas y tan rápidamente como sea posible. No hay toxicidad especial usando estas dosis masivas de GI, y pueden ser discontinuadas tan rápidamente como se iniciaron, cuando se usan por períodos menores a 7 días^{5,18}.

No se debe de olvidar que cuando existan agentes terapéuticos primarios, tales como la adrenalina y los antihistamínicos en la anafilaxia o los antibióticos en una infección generalizada, éstos, son de mayor valor inmediato y los GI deben verse como agentes suplementarios del tratamiento.

2. Como terapia prolongada con dosis altas de GI, para controlar o tratar enfermedades potencialmente fatales como:

- Síndrome nefrótico de cambios mínimos

- Dermatomiositis y Polimiositis
- Lupus Eritematoso Sistémico
- Enfermedad inflamatoria crónica intestinal.

Es importante revisar el tipo de GI y la dosis que se recomienda para cada enfermedad, pero en general las dosis usadas son el equivalente de 10 a 15 veces, las de reemplazo oral con cortisol: $18 \text{ mg/m}^2/\text{día} \times 10 \text{ ó } \times 15 = 180 - 270 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ de cortisol, o el equivalente de otro GI.

Con este tipo de terapia, administrar los GI:

Con el esquema de una dosis diaria, dando el total de la dosis diaria de GI, temprano en la mañana; o aún mejor, si es posible, usar:

- El esquema de días alternos: administrando el doble de la dosis diaria de GI, 1 vez al día, en las mañanas de días alternos⁸

3. Como terapia crónica con dosis bajas de GI: como en:

- Artritis Reumatoide Juvenil
- Asma

El especialista es el que definirá el tipo de esquema a seguir.

Al administrar los GI con éstos esquemas, el médico y la familia observará:

- Menos signos de Síndrome de Cushing
- Menos supresión del crecimiento
- Menos supresión del sistema inmunológico
- Menos supresión del eje HPA
- Más facilidad para discontinuar los GI

En estos esquemas, es importante usar solamente GI de acción intermedia, como la prednisona o la prednisolona, ya que si se usan GI de vida media prolongada, como la dexametasona o la betametasona, a nivel tisular persiste un estado de hipercortisolismo, aunque los GI se den en días alternos.

Por otro lado, si se usan los GI de acción corta, los tejidos permanecen mucho tiempo sin la acción de los GI, lo que evita la acción terapéutica buscada.

Cirugía en los pacientes tratados con Glucocorticoides. El tratamiento quirúrgico y la anestesia general deben

ser considerados como situaciones importantes de estrés, de tal manera que si se va a practicar cirugía en un paciente que:

- está recibiendo GI a dosis de reemplazo, ó
 - esta recibiendo GI a dosis farmacológicas, ó
 - recibió GI por más de 7 días, pero no han pasado 12 meses desde que se suspendieron los GI debe recibir.
- a) La noche previa a la cirugía hidrocortisona (flebocortid; soluortef) im ó iv o acetato de cortisona im, a dosis de 50 mg/m^2 .
 - b) En la mañana de la cirugía hidrocortisona im ó iv acetato de cortisona, 50 mg/m^2
 - c) En la sala de cirugía y antes de empezar ésta, se administra hidrocortisona con infusión continua iv a dosis de $100 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, mientras dure la cirugía.
 - d) Postoperatoriamente, el paciente requiere Hidrocortisona $100 - 150 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en 3 ó 4 dosis divididas im ó iv.
 - e) A medida que el paciente se recupere, la dosis y frecuencia de la hidrocortisona se va disminuyendo ¹⁶.

Interacción de los Glucocorticoides con otros medicamentos:

1. El fenobarbital y la fenilhidantoína, medicamentos que inducen a las enzimas microsomales de los hepatocitos, hacen que los GI sean más rápidamente metabolizados, disminuyendo el nivel sérico de ellos, pudiendo hacer necesario incrementar la dosis de los GI¹².
2. Los GI incrementan la pérdida renal de K^+ inducida por la mayoría de los diuréticos (excepto la espirolactona y el triamptereo), debido a una acción kaliurética aditiva en el túbulo renal, por lo que puede ser necesaria administrar suplementos de potasio, de acuerdo al monitoreo del paciente³.
3. La Anfotericina B y los GI, trabajan aditivamente en el túbulo renal para producir una pérdida importante de K^+ por orina³.

4. La Rifampicina, que también induce a las enzimas microsomales de los hepatocitos, incrementa el metabolismo de los Gl.^{3,7,12}.

5. Los Gl parecen operar en forma aditiva, tal vez sinérgicamente con los agentes antiinflamatorios no esteroideos, causando úlceras pépticas, principalmente gástricas.

Enfermedades que modifican la acción de los Glucocorticoides:

El hígado es el principal sitio de metabolismo de los Gl, y a través de sus enzimas microsomales y de otras reacciones, el hígado convierte los Gl en derivados sulfatados y glucurónicos, metabolitos polares, fácilmente excretados en la orina⁴.

Cualquier enfermedad hepática, tales como las hepatitis agudas o crónicas, ingesta de agentes hepatotóxicos, o cualquier forma de cirrosis, disminuye el metabolismo de los Gl, de tal manera que es necesario usar dosis inferiores de los Gl para obtener el mismo efecto deseado⁴.

Además, en pacientes con hepatopatías, el uso de la prednisolona es mejor que el de prednisona y el de hidrocortisona, mejor que el de la cortisona, ya que la prednisona y la hidrocortisona son compuestos inactivos que tienen que ser convertidos en los hepatocitos a sus compuestos activos, la Prednisolona y la Hidrocortisona (reducción del grupo 11 – Ceto a 11 – OH).¹⁰

El hipotiroidismo disminuye el metabolismo de los Gl en el hígado. Existen muchos casos reportados de síndrome de Cushing yatrogénico producidos con dosis muy bajas de Gl en pacientes con hipotiroidismo no detectado previamente⁴.

El hipertiroidismo incrementa el metabolismo de los Gl, pero no hay evidencia clínica que indique que se tenga que aumentar la dosis de los Gl para obtener el efecto deseado en estas circunstancias⁴.

con ellos, cubrir estos pacientes con Gl exógenos con dosis de estrés, ante cualquier situación estresante que ocurre hasta por 12 meses después de haber discontinuado los Gl.

a) Cuando se usan Gl por un mínimo de 7 días: aún con dosis extremadamente altas, los Gl se pueden

Antes de describir protocolos de discontinuación de Gl, conviene resaltar varios puntos:

- No se desarrolla supresión del eje HPA clínicamente significativa con dosis altas de Gl, cuando estos son usados hasta 7 días.¹⁰
- Entre más prolongado el tratamiento con Gl y entre más altas las dosis usadas, más probabilidad hay de supresión del eje HPA, existiendo mucha variabilidad entre los individuos al respecto:
- Algunos pacientes pueden recibir Gl por años, sin alterar su respuesta funcional del eje HPA a pruebas provocativas.
- Otros pacientes tratados con dosis relativamente bajas de Gl por períodos de 10 – 11 días, muestran un aplanamiento del cortisol sanguíneo al ser estimulados con ACTH³.
- Los pacientes tratados con dosis altas del Gl, por períodos largos de tiempo, pero usando el esquema de DIAS ALTERNOS, tienen una preservación parcial de la función del eje HPA, pero estos pacientes, también deben de ser considerados de alto riesgo.
- Una vez suprimido el eje HPA por el uso del Gl exógenos, la recuperación del eje, por criterios bioquímicos, ocurre dentro de los primeros 5 a 9 meses, después de discontinuar los Gl, pero la capacidad de la suprarrenal de responder adecuadamente a una situación de estrés, se puede retrasar hasta por 9 a 12 meses después de la suspensión de los Gl³.

Métodos para suspender los Glucocorticoides.

Una de las consecuencias más temidas con el uso de Gl es la supresión del eje HPA¹⁰, y aunque quizás se ha exagerado el temor a este problema², es debido a esta posibilidad, que el médico está obligado a proteger a todos los pacientes que han recibido Gl a dosis altas por más de 7 días, disminuyendo paulatinamente y en forma ordenada las dosis de las Gl, y una vez terminados

suspender abruptamente.^{5, 18}

b) Cuando los GI se usan a dosis farmacológicamente entre 7 y 10 días, se disminuye la dosis del GI en 30% cada 2 ó 3 días, hasta que la dosis diaria sea la mitad de la dosis oral de reemplazo del cortisol (8 – 10mg/m²/día) o su equivalente de otro GI, momento en que se puede suspender su administración.

c) Para usos de 10 a 15 días: se puede suspender el GI en un período de 2 semanas, disminuyendo la dosis inicial un 25% cada 4 días:

- Primeros 4 días: 75% de la dosis inicial
- Segundos 4 días: 50% de la dosis inicial
- Terceros 4 días: 25% de la dosis inicial

El tratamiento se puede suspender al llegar a la mitad de la dosis oral de reemplazo de cortisol o su equivalente de otro GI.¹⁰

d) Para tratamientos mayores de 15 días:

1. Disminuir el 25% de la dosis inicial cada semana hasta llegar a la dosis de reemplazo fisiológico (15-20 mg/m²/día de cortisol, o su equivalente de otro GI).
2. Se disminuye la dosis alcanzada en paso anterior, en un 25% cada semana, hasta suspender el medicamento completamente
3. Al terminar el paso anterior, es conveniente determinar el CORTISOL sanguíneo en ayunas por la mañana, si es > 10 mcg/dl, se puede asumir que el eje HPA está trabajando aunque esto no indica que pueda responder a una situación de estrés.

Por otro lado, si han pasado menos de 12 meses desde que se suspendieron los GI, la presencia de cualquier situación de estrés indica la necesidad de dar GI exógeno a dosis de estrés (3 a 5 veces la secreción normal de Cortisol o equivalente de otro GI).

Durante la disminución de la dosis de GI, hay necesidad de estar alerta para detectar signos de insuficiencia suprarrenal: anorexia, náusea, vómito, cefalea, debilidad, depresión, pérdida de peso, hipotensión arterial, hipotensión postural, hiperpigmentación en surcos cutáneos, situación que obliga a dar GI de reemplazo, a

dosis de estrés en situaciones agudas o a dosis de reemplazo cuando no hay estrés.

Bibliografía

1. **Brunette MG, Landa L, Thibodeau LP.** Pediatrics 1985; 297. Asma en la infancia: prevención de crisis con tratamiento a corto plazo con corticosteroides.
2. **Cavales-Oftadeh L, Heiner DC.** Anaphylaxis. In: Gellis & Kagan's (eds.) Current Pediatric Therapy (15th ed.) Philadelphia, WB Saunders Co, 1996: 714.
3. **Christy NP. Adrenal disease.** Principles of systemic corticosteroid therapy in nonendocrine diseases. In: Bardin 8ed): Current therapy in endocrinology and metabolism, 4th ed. Philadelphia, BC Decker, 1991: 110-111.
4. **Christh NP.** Adrenal disease. Principles of systemic corticosteroid therapy in nonendocrine diseases. In bardin ed. Current therapy in endocrinology and metabolism 4th ed. BC Decker, 1991: 112.
5. **Christh NP.** Corticosteroid withdrawal In Bardin ed: Current therapy in endocrinology and metabolism 4th ed. Philadelphia, BC Decker, 1991: 121.
6. **Claman HN.** Glucocorticoids II. The clinical response. Hospital Pract, 1983; 18: 143.
7. **Edwards Om.** Change in cortisol metabolism following riphampicin therapy. Lancet, 1974; 2: 549-51.
8. **Ellis EF.** Corticosteroid reimens in pediatric practice. Hospital Pract. 1984; 19: 143.
9. **Estebab NV, Louhlin T, Yergey AL.** Daily cortisol production rate in man determined by stable dilution/mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab, 1991; 72: 39.
10. **Fass B.** Glucocorticoid therapy for non-endocrine disorders: withdrawal and coverage. Ped Cl North Am, 1979,; 26: 251-256.
11. **Feigin RD, Turner TL.** Bacterial meningitis and septicemia beyond the neonatal period. In Gellis & Kagan's eds. Current Pediatric Therapy 15th ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 1996: 569.
12. **Gustavson Le, Benet LZ.** Pharmacokinetics of natural and synthetic glucocorticoids. In: Anderson DC, Winter JDS eds. The actual Cortex. UK Butterworth, 1985: 235.
13. **Lee PA, Witchel SS.** Disorders of the adrenal gland. In Gellis & Kagan's eds. Current Pediatric Therapy 15th ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 1996: 139.

14. **Linder BL, Esteban NV, Yergey AL.** Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatric*, 1990; 117: 892.
15. **Oconnell EJ, Heilman DK.** Asthma. In Gellis & Kagan's eds. *Current Pediatric Therapy* 15th ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 1996: 711-712.
16. **Parg S.** Congenital adrenal hyperplasia. A current review of pediatric endocrinology The Lawson-Wilkins Pediatric Endocrinology Society. Washington DC, 1993: 114.
17. **Roscnblum ND.** The nephrotic syndrome. In Gellis & Kagan's eds. *Current Pediatric Therapy* 15th ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 1996: 447.
18. **Schimmer BP, Parker KL.** Adrenocorticotrophic hormone, adrenocortical steroids and their synthetic analogs, inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Goodman and Gilman's eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 9th ed. NY Mc Graw-Hill Inc, 1996: 1476-1477.
19. **Schimmer BP, Parker KL.** L Adrenocorticotrophic hormone, adrenocortical steroids and their synthetic analogs, inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Goodman and Gilman's eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 9th ed. NY Mc Graw-Hill Inc, 1996:1459-1485.
20. **Tyrrel JB. Glucocorticoid therapy.** In: Baxter JD, Felig P, Frohman LA. Eds. *Endocrinology and metabolism*, 3ra. Ed. NY Mc Graw-Hill Inc, 1995: 863.