

Toxicidad de los corticosteroides orales

Revisión de la toxicidad y las reacciones adversas asociadas con el curso corto de corticoides orales

Autor: ahad Aljebab, Imti Choonara, Sharon Conroy Arch Dis Child 2016; 0:1–6. doi: 10.1136/archdischild-2015-309522

Página 1

Introducción

Por más de 50 años, los corticosteroides se han utilizado en una amplia gama de condiciones médicas como herramientas terapéuticas y de diagnóstico, predominantemente por sus propiedades inmunosupresoras y anti-inflamatorias.

Se sabe que las reacciones adversas farmacológicas (RAFs) de los corticosteroides están asociadas con el tamaño de la dosis, la vía de administración y la duración de la prescripción del fármaco. Se han informado muchas RAFs, tales como:

- Cambios del estado de ánimo y del comportamiento
- Vómitos
- Supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA)
- Aumento de la presión arterial e insomnio.

La duración del tratamiento con corticosteroides varía dependiendo de la condición médica que se esté tratando y de la patología del paciente. Se han utilizado diferentes definiciones para el curso corto o tratamiento de corta duración con corticosteroides. La guía británica actual para el tratamiento del asma agudo informa el uso de corticosteroides orales durante 3 a 7 días; sin embargo, la referencia anterior (2008) recomienda el uso durante 7 a 14 días.

Si bien las RAFs causadas por los corticosteroides son bien conocidas y están documentadas en los resúmenes de las características del producto (RCPs) para los productos relevantes, la toxicidad en tratamientos de corta duración con corticosteroides orales no se ha evaluado extensamente y sus riesgos relativos no son claros.

Para ello los autores han realizado una revisión sistemática para determinar la toxicidad asociada a la corta duración del tratamiento con corticosteroides orales, para identificar las reacciones adversas más comunes y graves, y para determinar sus niveles de riesgo relativo. Se ha definido curso corto de corticosteroides orales como el uso durante 14 días o menos.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para identificar todos los documentos que describen la toxicidad de los corticosteroides en niños. Se realizaron búsquedas en seis bases de datos hasta diciembre de 2013: MEDLINE, EMBASE, International Pharmaceutical Abstracts, CINAHL, Cochrane Library y PubMed. Las bases de datos fueron analizadas por separado y combinadas entre sí para eliminar duplicados.

La estrategia de búsqueda incluyó todos los idiomas e involucró las palabras clave “prednisona, dexametasona o betametasona”, que son los medicamentos administrados más frecuentemente por vía oral a los niños durante períodos cortos. El término “corticosteroides” se añadió para cubrir todos los demás fármacos corticosteroides orales.

Las palabras clave: “toxicidad, reacción adversa, evento adverso, efecto secundario o efecto adverso” se utilizaron según lo recomendado por la Metodología de Investigación Médica BMC para las revisiones sistemáticas de los efectos adversos. Además, se utilizó la palabra clave “seguridad” como en una revisión sistemática previa.

Se utilizaron los términos: “niño, niños, paciente pediátrico o infantil, o adolescente” recomendados por las estrategias de búsqueda de MEDLINE para cubrir el grupo de edad pediátrica. Se excluyeron los términos neonato, recién nacido y gestación. Las palabras clave “comprimido, jarabe, y VO” (abreviatura de “vía oral”) se utilizaron para cubrir todas las posibilidades de administración oral de los corticosteroides.

Se incluyeron estudios de investigación originales que evaluaron la toxicidad de los corticosteroides en niños desde los 28 días hasta los 18 años de edad. Estos incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA), series de casos, reportes de casos, estudios de cohortes y cartas. El 5% de los resúmenes seleccionados al azar fueron independientemente evaluados para su elegibilidad por un segundo revisor para tener la seguridad de que no se hubiera perdido ningún estudio relevante.

Los datos extraídos incluyeron número de pacientes, nombre del medicamento, duración del uso, diagnóstico, número y tipo de RAFs. Se excluyeron artículos de revisión, editoriales, estudios que no mostraran datos sobre RAFs, estudios en adultos, estudios incluyendo adultos y niños en los que no se presentaron los datos pediátricos por separado, y estudios en los que los corticosteroides no se administraron por vía oral y/o se aplicaron por más de 14 días.

El meta-análisis de los ECAs incluidos se realizó utilizando RevMan 5.2. Este software provisto por Cochrane se utiliza para la organización de la evaluación de la calidad de los ECAs y para llevar a cabo meta-análisis. La calidad de los ECAs incluidos se evaluó mediante la herramienta de colaboración Cochrane para analizar el riesgo de sesgo en los estudios aleatorizados. Se excluyó cualquier estudio que mostrara un alto riesgo de sesgo en tres o más parámetros.

Los estudios de cohorte prospectivos se evaluaron mediante las listas de chequeo STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, Fortalecimiento del Reporte de Estudios Observacionales en Epidemiología),

requiriéndose una puntuación de más del 70% para su inclusión. En otros estudios la calidad se evaluó mediante listas de chequeo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Se incluyeron todos los estudios que lograron al menos criterios satisfactorios. Todas las evaluaciones de calidad se realizaron de forma independiente para elegibilidad y fueron puntuadas por dos revisores, usando un formulario especialmente diseñado. Las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor.

Se calculó la incidencia de las reacciones adversas a partir de los ECAs y los estudios de cohorte prospectivos cuando la RAF era reportada por más de un estudio.

Resultados

Se identificaron en total 8.095 artículos. Treinta y ocho artículos cumplieron los criterios de inclusión y después se añadieron cuatro documentos más a partir de búsquedas bibliográficas manuales; cinco artículos fueron excluidos después de la evaluación de calidad. Los restantes artículos fueron excluidos por otras razones (vía de administración distinta a la oral, artículos de revisión, tratamiento combinado, tratamiento mayor a 14 días, etc.).

Los corticosteroides fueron utilizados para el manejo de varias condiciones médicas, incluyendo asma, bronquiolitis, crup, insuficiencia renal aguda, rinitis alérgica, fiebre del dengue, espasmos infantiles, síndrome nefrótico, leucemia aguda, púrpura trombocitopénica idiopática aguda y lupus eritematoso sistémico. La prednisolona y la dexametasona fueron los fármacos más utilizados.

Los estudios incluyeron un total de 3200 pacientes y 850 RAFs. Los ECAs representaron más de la mitad de los estudios, el 89% de pacientes y el 60% de las RAFs. Los cinco estudios de cohorte prospectivos incluyeron menos del 10% de los pacientes (n = 305), pero reportaron un tercio de las RAFs. Los estudios de cohorte prospectivos detectaron más RAFs por paciente que los ECAs.

- ▶ Trece estudios evaluaron todos los posibles efectos adversos sintomáticos y uno de ellos también evaluó la supresión del Eje HPA.
- ▶ Cuatro estudios evaluaron sólo la presencia de vómitos, y un estudio se centró específicamente en la presencia de vómitos, náuseas y dolor abdominal.
- ▶ Dos estudios evaluaron sólo la supresión del eje HPA, y un estudio evaluó la presión arterial y la supresión del eje HPA.¹⁹
- ▶ Un estudio examinó sólo la alteración del sueño, uno el cambio de comportamiento, y uno evaluó solamente la mineralización ósea.
- ▶ Dos estudios se basaron en cuestionarios de respuesta de los padres a preguntas específicas sobre RAFs específicas como cambios conductuales.
- ▶ Un estudio evaluó la presión arterial y la glucemia del paciente.

En total, seis estudios midieron la presión arterial del paciente, cuatro estudios midieron glucemia y dos estudios midieron el peso.

Se reportaron 21 RAFs diferentes en los ECAs y los estudios de cohorte prospectivos. Los tres efectos secundarios más comunes fueron vómitos, cambios en el comportamiento y trastornos del sueño, que afectaron entre el 5,4% y el 4,3% de los niños.

Seis ECAs evaluaron la presión arterial en 369 pacientes. Los cuatro estudios informaron aumento de la presión arterial en 144 de 186 pacientes. Dos estudios no mostraron cambios en la presión arterial en 183 pacientes. En general, el 39% de los pacientes valorados mostraron aumento de la presión arterial. La definición de aumento de la presión arterial varió entre los estudios.

En un estudio se definió como presión arterial diastólica > 85 mm Hg. Se describieron aumentos medios de 3-7 mm Hg en un estudio.

Cuatro estudios (tres ECAs y un estudio de cohorte prospectivo) y una serie de casos evaluaron específicamente la supresión del eje HPA. Cuarenta y tres de los 53 pacientes analizados mostraron una supresión bioquímica del eje HPA. El meta-análisis a través de tres ECAs mostró una supresión bioquímica del eje HPA estadísticamente significativa asociada con el uso de corticosteroides orales en comparación con los corticosteroides inhalados (modelo fijo, $I^2 = 54\%$, $p = 0,00001$, $RR = 6,7$).

Este riesgo fue mayor con prednisolona oral que con budesonida inhalada, fluticasona nebulizada y beclometasona intranasal.

Se reportaron 18 RAFs en los informes de series de casos y reportes de casos con un total de 51 reacciones adversas en 31 pacientes. Se informó infección por varicela zoster en tres pacientes que tomaron prednisolona por vía oral. Todos fueron internados en cuidados intensivos y uno murió.

La medicación se suspendió en 44 pacientes debido a reacciones adversas. La tasa de abandono fue del 1,4%. Los vómitos fueron la razón más común de suspensión en siete ECAs e involucró a 36 niños (35 con prednisolona y un niño con dexametasona).

Los cambios de comportamiento fueron la segunda causa más frecuente de suspensión de la medicación (cuatro niños) en dos ECAs y en un estudio de cohorte. La RAF que llevó a la interrupción del tratamiento en tres niños no se describió en un ECA.

Tres estudios compararon prednisolona (base) en comprimidos o jarabe y dexametasona oral para el riesgo de vómitos. Se reportaron vómitos en 38 de los 411 niños que tomaron prednisolona, y en 11 de los 416 niños que tomaron dexametasona. El

riesgo de vómitos fue significativamente mayor con prednisolona base, en comprimidos o jarabe (modelo fijo; $I^2 = 30\%$, $p = 0,0001$, $RR = 3,62$).

La solución de fosfato de sodio de prednisolona, sin embargo, tuvo menor riesgo de vómitos que los otros dos fármacos (solución de prednisolona base y dexametasona oral).

Tres estudios (un ECA, un estudio de cohorte y una serie de casos) evaluaron los cambios de peso en los pacientes. Treinta de los 84 pacientes medidos mostraron un aumento de peso. La definición de aumento del peso corporal varió entre los estudios; un estudio definió el aumento del peso corporal como de más de 500 g sobre el valor pre-tratamiento.

Discusión

El efecto secundario más grave asociado con los ciclos cortos de corticosteroides orales fue la infección debido a su acción inmunosupresora. Cinco ECAs informaron de que 20 niños experimentaron infección durante los períodos de tratamiento (incidencia 0,9%). Tres reportaron casos de niños infectados con varicela zoster, uno de los cuales murió y los otros dos fueron internados en la unidad de cuidados intensivos con complicaciones.

La supresión severa del eje HPA es otra RAF grave o potencialmente grave asociada con el uso de corticosteroides orales. Esta supresión puede conducir a crisis suprarrenal aguda inducida por estrés o retraso del crecimiento.

En cuatro estudios que específicamente buscaron esto, los niños mostraron una supresión bioquímica estadísticamente significativa del eje HPA. Una serie de casos también mostró una incidencia significativa de supresión transitoria del eje HPA en 3 de cada 11 niños que recibieron un curso de 5 días de prednisolona (2 mg/kg/día). Todos los niños regresaron a un nivel normal de secreción de cortisol endógeno dentro de los 10-12 días después de la interrupción de los corticosteroides.

En general, cuando este se midió, el 81% de los niños que recibieron corticosteroides orales de corta duración mostraron supresión bioquímica del eje HPA. Los estudios en adultos sugieren que dosis altas de prednisolona oral (50 mg/día) durante 5 días no suprimen el eje HPA. Un estudio reciente no encontró diferencias entre los cursos cortos de corticosteroides inhalados y orales en términos de supresión bioquímica del eje HPA, declarando que las consecuencias clínicas de la supresión de bioquímica necesitan mayor estudio.

Las tres RAFs más comúnmente observadas asociadas con los corticosteroides orales de corta duración fueron vómitos, cambios en comportamiento y trastornos del sueño.

Los **vómitos** fueron el efecto secundario más común con una incidencia de 5,4% de los pacientes y fue el motivo más frecuente de suspensión del tratamiento con corticosteroides orales. Esta revisión sistemática sugiere que la diferente forma de dosificación de la prednisolona oral tuvo una incidencia distinta en los vómitos. Fue menos probable que la solución de fosfato sódico de prednisolona cause vómitos, que otras formulaciones de solución de prednisolona base (y la solución de dexametasona).

Los **cambios de humor y los trastornos conductuales** fueron la segunda reacción adversa observada con mayor frecuencia con una incidencia del 4,7%. Los cambios de humor (ansiedad, hiperactividad y comportamiento agresivo) fueron significativamente más frecuentes con dosis más altas (2 mg/kg/día o 60 mg/m²/día) de prednisolona oral que con dosis más bajas (1 mg/kg/día).

En pacientes adultos, los cambios de conducta y de humor fueron claramente menos comunes con dosis de prednisolona menores a 20 mg/día en comparación con los pacientes que recibieron 60 mg/día.

El **trastorno del sueño** fue el tercer efecto adverso más frecuentemente observado con el uso de corticosteroides orales, con una incidencia del 4,3%. Dos estudios (un ECA y un estudio de cohorte) reportaron la presencia de trastornos del sueño en 101 niños. Un estudio observacional también informó que todos los niños que recibieron dexametasona oral para el tratamiento de la leucemia experimentaron disturbios del sueño. Un ECA informó que un bebé que recibió prednisolona oral para el tratamiento de los espasmos infantiles presentó este evento.

Los corticosteroides conducen a un aumento de la **presión arterial** por el aumento de la resistencia en el sistema vascular, aumentando el volumen intracelular y el aumento de la contractilidad cardíaca. En general, a pesar de que más de un tercio de los niños evaluados experimentó un aumento en la presión arterial, la mayoría no necesitó medicamentos antihipertensivos o suspensión de la medicación.

Dos pacientes con espasmos infantiles tuvieron un aumento en la presión arterial por encima de 120/90 mm Hg y recibieron diuréticos sin suspender sus medicaciones. El significado clínico de la presión sanguínea elevada después de un curso corto de corticosteroides requiere mayor estudio.

Los estudios prospectivos de cohorte fueron los más efectivos en la detección de RAFs. Los ECAs son el gold standard para determinar la eficacia de la terapia, pero a menudo tienen poco poder estadístico para evaluar la toxicidad.

En **conclusión**, esta revisión sistemática mostró que la RAF más grave asociada con el curso corto de corticosteroides orales fue la infección, que se informó en el 1% de los pacientes. Las RAFs más frecuentes fueron los vómitos, los cambios de comportamiento y los trastornos del sueño. El vómito fue el principal motivo de la interrupción del tratamiento. Se observó un aumento de peso en más de un tercio de los pacientes cuando éste fue evaluado.

Comentario

La administración de ciclos cortos de corticosteroides es habitual en pediatría a pesar de conocerse en líneas generales las

RAFs de los mismos. La presente revisión tuvo como objetivo identificar las RAFs más comunes y graves y determinar sus niveles de riesgo relativo.

Se concluyó que las tres reacciones adversas más frecuentes fueron: vómitos (5,4%), cambios de conducta (4,7%) y trastornos del sueño (4,3%) en los pacientes evaluados. Los vómitos representaron la causa más común de interrupción del tratamiento.

La infección fue una de las reacciones adversas más graves, incluso con desenlace fatal en un caso. También, cuando se evaluaron determinados parámetros, se observó aumento de la presión arterial, del peso corporal y supresión bioquímica del eje HPA.

Este trabajo muestra un panorama amplio y concreto respecto a una indicación de alta frecuencia en la práctica pediátrica.

Resumen y comentario objetivo: Dra. María José Chiolo

Referencias

1. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. 2014. <https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/asthma-guideline/>
2. Douglas G, Higgins B, Barnes N, et al. British Guideline on the Management of 3. Loke YK, Price D, Herxheimer A. Systematic reviews of adverse effects: framework for a structured approach. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7:32.
4. Egunsola O, Adefurin A, Fakis A, et al. Safety of fluconazole in paediatrics: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69:1211–21.
5. Kastner M, Wilczynski NL, Walker-Dilks C, et al. Age-specific search strategies for Medline. *J Med Internet Res* 2006; 8:e25.
6. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; 343:d5928.
7. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007; 335:806–8.
8. Maund E, Craig D, Suekarran S, et al. Management of frozen shoulder: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2012; 16:1–264.
9. Scarfone RJ, Loisele JM, Wiley JF, et al. Nebulized dexamethasone versus oral prednisone in the emergency treatment of asthmatic children. *Ann Emerg Med* 1995; 26:480–6.
10. Gordon S, Tompkins T, Dayan PS. Randomized trial of single-dose intramuscular dexamethasone compared with prednisolone for children with acute asthma. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23:521–7.
11. Greenberg RA, Kerby G, Roosevelt GE. A comparison of oral dexamethasone with oral prednisone in pediatric asthma exacerbations treated in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47:817–23.
12. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:586–90.
13. Rittichier KK, Ledwith CA. Outpatient treatment of moderate croup with dexamethasone: intramuscular versus oral dosing. *Pediatrics* 2000; 106:1344–8.
14. Qureshi F, Zaritsky A, Poirier MP. Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral prednisone in acute pediatric asthma. *J Pediatr* 2001; 139:20–6.
15. Altamimi S, Robertson G, Jastaniah W, et al. Single-dose oral dexamethasone in the emergency management of children with exacerbations of mild to moderate asthma. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22:786–93.
16. Manjra AI, Price J, Lenney W, et al. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. *Respir Med* 2000; 94:1206–14.
17. Volovitz B, Bentur L, Finkelstein Y, et al. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: a controlled comparative study with oral prednisolone. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:605–9.
18. Price J, Lenney W, Duncan C, et al. HPA-axis effects of nebulised fluticasone propionate compared with oral prednisolone in childhood asthma. *Respir Med* 2002; 96:625–31.
19. Kokron CM, Castro AS, Solé D, et al. Lysine-vasopressin in the evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with allergic rhinitis treated with intranasal beclomethasone dipropionate or oral prednisone. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7:51–6.
20. Wolthers OD, Riis BJ, Pedersen S. Bone turnover in asthmatic children treated with oral prednisolone or inhaled budesonide. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16:341–6.
21. Orta-Sibu N, Chantler C, Bewick M, et al. Comparison of high-dose intravenous methylprednisolone with low-dose oral prednisolone in acute renal allograft rejection in children. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285:258–60.
22. Kim MK, Yen K, Redman RL, et al. Vomiting of liquid corticosteroids in children with asthma. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22:397–401.
23. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002; 122:624–8.
24. Chang AB, Clark R, Sloots TP, et al. A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomized controlled trial. *Med J Aust* 2008; 189:306–10.
25. Schuh S, Coates AL, Dick P, et al. A single versus multiple doses of dexamethasone in infants wheezing for the first time. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:844–50.
26. Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, et al. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics* 1993; 92:513–8.
27. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009; 360:329–38. Asthma. *Thorax* 2008; 63 (Suppl 4):71.
28. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med* 2007; 357:331–9.
29. Tam DT, Ngoc TV, Tien NT, et al. Effects of short-course oral corticosteroid therapy in early dengue infection in Vietnamese patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1216–24.
30. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1773–8.
31. Dawson KP, Penna C, Penna AC. Tolerance and compliance of oral prednisolone therapy during acute childhood asthma. *Aust J Hosp Pharm* 1992; 22:278–82.
32. Hall AS, Thorley G, Houtman PN. The effects of corticosteroids on behavior in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:1220–3.
33. Vallance K, Liu W, Mandrell BN, et al. Mechanisms of dexamethasone-induced disturbed sleep and fatigue in paediatric patients receiving treatment for ALL. *Eur J Cancer* 2010; 46:1848–55.
34. Ailakis JG, Hope ME, Stafford L, et al. Comparison of paediatric steroid mixtures. *Aust J Hosp Pharm* 1998; 28:246–9.
35. Francisca AH, Linus HP, Alejandro MA. Función Suprarrenal en Pacientes con Síndrome Bronquial Obstruivo Tratados con Corticoides Sistémicos (Informe Preliminar). *Rev Chil Pediatr* 2009; 80:347–53.
36. Zora JA, Zimmerman D, Carey TL, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after short-term, high-dose glucocorticoid therapy in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:9–13.
37. Suarez CR, Rademaker D, Hasson A, et al. High-dose steroids in childhood acute idiopathic thrombocytopenia purpura. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; 8:111–15.
38. de Sousa NG, Santa-Marta C, Morais-Almeida M. Systemic corticosteroid hypersensitivity in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:529–32.
39. Kasper WJ, Howe PM. Fatal varicella after a single course of corticosteroids. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:729–32.

40. Feder HM, LaRussa P, Steinberg S, et al. Clinical varicella following varicella vaccination: don't be fooled. *Pediatrics* 1997; 99:897–9.
41. Wu C-T, Tsai S-C, Lin J-J, et al. Disseminated varicella infection in a child receiving short-term steroids for asthma. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:484–6.
42. Dawson KL, Carter ER. A steroid-induced acute psychosis in a child with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:362–4.
43. Lew DB, Higgins GC, Skinner RB, et al. Adverse reaction to prednisone in a patient with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 1999; 16:146–50.
44. Counts SJ, Baylink DJ, Shen FH, et al. Vitamin D intoxication in an anephric child. *Ann Intern Med* 1975; 82:196–200.
45. Brito PN, Silva SE, Cotta JS, et al. Severe ocular hypertension secondary to systemic corticosteroid treatment in a child with nephrotic syndrome. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:1675–9.
46. Ularntinon S, Tzuang D, Dahl G, et al. Concurrent treatment of steroid-related mood and psychotic symptoms with risperidone. *Pediatrics* 2010; 125:e1241–5.
47. Streck WF, Lockwood DH. Pituitary adrenal recovery following short-term suppression with corticosteroids. *Am J Med* 1979; 66:910–14.
48. Hawcutt DB, Jorgensen AL, Wallin N, et al. Adrenal responses to a low-dose short synacthen test in children with asthma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82:648–56.
49. Brown ES, Beard L, Frol AB, et al. Effect of two prednisone exposures on mood and declarative memory. *Neurobiol Learn Mem* 2006; 86:28–34.

