



Efectos adversos de la terapia con glucocorticoides

Johnayro Gutiérrez-Restrepo¹

RESUMEN

Los glucocorticoides son medicamentos ampliamente usados para el manejo de muchas enfermedades crónicas; a pesar de esto, están asociados con múltiples efectos adversos que pueden afectar diferentes órganos. En la presente revisión se hará una descripción de los efectos derivados del uso de estos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales y los diferentes sistemas, haciendo énfasis en el sistema cardiovascular y óseo.

PALABRAS CLAVE

Diabetes Mellitus; Dislipidemias; Glucocorticoides; Hipertensión; Síndrome de Cushing; Osteoporosis

SUMMARY

Adverse effects of glucocorticoid therapy

Glucocorticoids are widely used medications for the management of many chronic diseases, but they are associated with multiple adverse effects that can affect different organs. In the present review, a description will be made of the effects derived from the use of these medications on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and other systems, with emphasis on the cardiovascular system and bone.

KEY WORDS

Cushing Syndrome; Diabetes Mellitus; Dyslipidemias; Glucocorticoids; Hypertension; Osteoporosis

¹ Médico internista y endocrinólogo. Docente de Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: johnayro@hotmail.com

Recibido: julio 17 de 2020

Aceptado: septiembre 14 de 2020

Cómo citar: Gutiérrez-Restrepo J. Efectos adversos de la terapia con glucocorticoides. Iatreia. 2021 Abr-Jun;34(2):137-50. DOI 10.17533/udea.iatreia.96.

INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides (GC) son medicamentos ampliamente usados para el manejo de muchas enfermedades como el asma bronquial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades reumatológicas y gastrointestinales o prevención del rechazo de trasplante, entre otras (1). Muchos pacientes los consumen de forma crónica, lo cual, sumado a la mayor longevidad de la población, favorece la aparición de múltiples efectos adversos que pueden afectar diferentes órganos. En el 2008 en el Reino Unido se encontró que el 1 % de la población recibía GC, cifra mayor en las mujeres (4,5 %) y en ancianos (3 %) (1).

La mayoría de los casos de síndrome de Cushing (SC) se deben al uso de esteroides exógenos, y en algunos al uso de medicamentos que pueden ejercer un efecto sobre los receptores de GC (por ejemplo, medroxi-progesterona) (2).

En la presente revisión se hará una descripción de los efectos derivados del uso de glucocorticoides exógenos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales y los diferentes sistemas, haciendo énfasis en el sistema cardiovascular y óseo. En la Tabla 1 se reportan las características más importantes de varios de los GC que se utilizan en la práctica diaria.

Tabla 1. Características de los glucocorticoides más usados

Esteroides	Potencia AI	Potencia MC	DE (mg)	Duración Acción (h)
Hidrocortisona	1	1	20	12
Acetato de cortisona	0,8	0,8	25	8-12
Prednisolona	4	0,3	5	12-36
Prednisona	4	0,3	5	12-36
Metilprednisolona	5	0,5	4	12-36
Triamcinolona	4	0	5	12-36
Deflazacort	5	1	7	< 12
Betametasona	25	0	0,6	36-72
Dexametasona	30	0	0,75	36-72
Fludrocortisona	12	250	-	18-36
	Muy alta Potencia	Alta Potencia	Potencia Intermedia	Baja Potencia
Esteroides tópicos	Clobetasol propionato 0,05 %	Beclometasona dipropionato 0,025 %		
	Diflucortolene valerato 0,3 %	Betametasona: Dipropionato 0,05 % Benzoato 0,025 % Valerato 0,1 %	Hidrocortisona butirato	Hidrocortisona acetato 1 %
	Halcinodida 0,01 %	Fluticasona propionato 0,05 % Fluocinonida 0,05 %		

AI: antiinflamatoria. DE: dosis equivalente. MC: mineralocorticoide. Fuente: (2,3)

EFFECTO SOBRE EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENALES

En condiciones normales y como respuesta a un ritmo circadiano, el hipotálamo produce la hormona estimulante de los corticotropos (CRH). Esta al actuar sobre la

hipófisis estimula la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), a partir de una molécula precursora llamada proopiomelanocortina (POMC). La ACTH estimula la producción y liberación del cortisol en la corteza adrenal (con un pico de secreción en la mañana y otro más pequeño en la tarde) que, a través de

una retroalimentación negativa, actúa sobre el hipotálamo y la hipófisis, regulando la producción de CRH y ACTH y manteniendo las concentraciones fisiológicas de estas hormonas (2). El cortisol participa en varios procesos, como en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, la regulación de la inflamación, el desarrollo celular, el mantenimiento de la homeostasis, el buen estado cognitivo, la respuesta al estrés y la modulación del sistema inmune (2).

El síndrome de Cushing (SC) es una enfermedad mediada por un exceso de producción de cortisol en la glándula suprarrenal (SC endógeno), a partir del estímulo de tumores productores de ACTH (hipofisarios o ectópicos que también pueden producir CRH) o directamente por neoplasias adrenales. También se presenta tras el tratamiento con glucocorticoides exógenos (SC exógeno o iatrogénico, la forma más común) (1,2).

Los glucocorticoides exógenos (GE) inhiben la producción de CRH y ACTH. En muchos casos, la función del eje se recupera tras unas semanas o meses del retiro de dichos fármacos (2). Sin embargo, hasta en el 15 % de los casos los pacientes pueden quedar con una insuficiencia suprarrenal secundaria y definitiva después de haber suspendido la medicación 3 años atrás (4).

En el sistema nervioso central los GE conllevan a una disminución en la expresión de los receptores de GC y esto, a su vez, a una pérdida del mecanismo de retroalimentación negativo que normalmente ejerce el cortisol sobre la CRH. Por ello, se presenta un freno en la liberación de CRH, una inhibición de la producción de la POMC y de la ACTH (2).

Es muy importante tener en cuenta que el uso de GE por diferentes vías puede llevar a la aparición de un SC iatrogénico, por vía tópica (principalmente cuando hay pérdida de la continuidad de la piel o se usan en mucosas) (3,5-7), inhalatoria o nasal (se puede absorber parte de la medicación por vía gastrointestinal) (2,8), intraarticular (hay absorción sistémica del medicamento desde la articulación) (9), oftálmica (6,10,11), oral o intravenosa (1,2).

Son factores importantes para considerar la potencia del GE (por ejemplo, el clobetasol tiene una potencia 600 veces mayor que la hidrocortisona) (12), la dosis utilizada, el tiempo de exposición, las enfermedades de base del paciente y las terapias adicionales que usa (2). En general, cuando se utilizan dosis altas de GE de 2 a 3 semanas o más, se puede inducir un SC y un bloqueo de la glándula adrenal. Si es por un periodo menor a este no habrá inconvenientes significativos, aunque se usen dosis altas (1,2).

Los glucocorticoides son metabolizados por un sistema enzimático hepático (citocromos, en especial la CYP3A), al igual que muchos otros medicamentos, lo que puede generar interacciones farmacológicas. Varios fármacos pueden afectar el metabolismo de los glucocorticoides, independientemente de la vía por la que se utilicen (2,9,11,13-18), facilitando la aparición de un SC al aumentar su concentración sérica o retardo en el metabolismo (Tabla 2).

Otro mecanismo mucho menos frecuente del SC implica la presencia de polimorfismos o mutaciones en los receptores de los glucocorticoides (ganancia de función), que amplifican el efecto del fármaco y la gravedad del síndrome (2,3,11).

Tabla 2. Medicamentos con efecto inhibitorio sobre CYP3A

Antibióticos	Antifúngicos	Terapia VIH	Cardiovascular	Psicotrópicos	IT quinasa	Otros	Alimentos
Ciprofloxacina	Fluconazol*	Atazanavir*	Amiodarona*	Fluoxetina	Dasatinib	Ciclosporina*	Cúrcuma*
Claritromicina*	Itraconazol*	Cobicistat*†	Dihidralazina*	Fluvoxamina	Imatinib*	Cimetidina*	Pomelo
Doxiciclina*	Ketoconazol*	Darunavir*	Diltiazem*	Nefazodona*	Nilotinib	Metilprednisolona*	Licorice*
Eritromicina	Posaconazol	Ritonavir*	Dronedarona	Quetiapina	Sorafenib	Desogestrel	Silibinina*
Isoniazida*	Miconazol*	Lopinavir**	Nitrendipino	Reboxetina		Etinilestradiol	
Roxitromicina*	Voriconazol*		Nifedipino			Gestodeno	
			Verapamilo*				

* Potentes inhibidores. † Coformulados con ritonavir. IT: inhibidor de tirosina. Fuente: (13,18)

SIGNOS Y SÍNTOMAS ASOCIADOS CON EL HIPERCORTISOLISMO

Los signos y síntomas son muy similares al SC endógeno (Figura 1). Los más comunes son la obesidad centrípeta, la cara de luna llena, el aumento de la grasa supraclavicular, las alteraciones en el periodo menstrual (oligo/amenorrea) y en la libido, la hipertensión, fragilidad capilar (equimosis espontáneas), debilidad muscular proximal, hirsutismo, letargia y depresión, presencia de giba, atrofia cutánea, estrías pigmentadas mayores a 1 cm de grosor en los flancos o en otras superficies del cuerpo. También se describen patologías como aterosclerosis, prediabetes o diabetes, osteoporosis, hipercoagulabilidad, infecciones recurrentes, cefalea, entre otros (1). Muchos de los síntomas se pueden presentar aun con dosis bajas de estos medicamentos (< 7,5 mg/día de prednisolona o su equivalente) (19).

EFFECTOS SISTÉMICOS

A continuación, se hace una descripción de las alteraciones asociadas en los diferentes órganos y sistemas tras la exposición a los GE.

Sistema cardiovascular

Los pacientes con hipercortisolismo tienen un riesgo 3 veces mayor de desarrollar una enfermedad aterosclerótica, falla cardíaca, flutter y fibrilación auricular (19,20,21). Además, pueden cursar con un estado hipercoagulable y tener una afectación directa de los cardiomiocitos (22). Muchas de las enfermedades para las que se usan estos medicamentos (por ejemplo, el lupus sistémico) se asocian directamente con un mayor riesgo cardiovascular (1,19,22).

En pacientes con artritis reumatoide (AR) se ha encontrado un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (hasta 2 veces) con tratamientos con 5 mg o más de prednisolona por más de 3 meses y, en aquellos individuos con una mayor actividad de la enfermedad (23). En un metaanálisis del 2011, el uso de 10 mg/día o más de prednisolona en estos pacientes se asoció con un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares (OR 4,36 [1,6-11,9]) (24).



Figura 1. Manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing. Paciente con pánfago tratado con dosis altas de glucocorticoides por varios meses. A. Facies de luna llena, aumento de la grasa supraclavicular. B. Estrías violáceas en la pared abdominal. Fuente: creación propia

También se han descrito casos de arritmias y muerte súbita en quienes reciben pulsos de esteroides por vía venosa, principalmente, si tienen una enfermedad cardíaca o renal de base (19).

Obesidad

Hasta el 70 % de los pacientes que reciben GE crónicamente reportan un aumento de peso del 4-8 %, principalmente con dosis de prednisolona, o su equivalente, mayores a 5-7,5 mg/día por periodos mayores a 2 años (1,19). Los GE estimulan el consumo de alimentos hipercalóricos con alto contenido de grasa (1,19). El riesgo de ganar peso parece ser mayor en mujeres y en jóvenes (1). Los pacientes desarrollan obesidad central y lipodistrofia (1,19), que se asocia con la proliferación y maduración de adipocitos viscerales los que, al producir diferentes citoquinas y proteínas, favorecen la aparición de la dislipidemia, un estado proinflamatorio y resistencia a la insulina (1).

Diabetes mellitus (DM)

Los GE aumentan el riesgo de presentar DM de 2 a 3 veces, se asocian con valores de hemoglobina glicada más altos y mayores requerimientos de medicamentos (1,25,26). El riesgo es mayor en ancianos, obesos, personas con historia familiar de diabetes y afroamericanos, se puede presentar aun con dosis bajas de prednisolona (< 7,5mg o su equivalente) o con GE usados por otras vías (1).

Los GE inhiben la secreción de la insulina y estimulan la liberación de glucagón, hormona que incita la gluconeogénesis (proteólisis y lipólisis) y la glucogenólisis (1,19, 25). En el músculo afectan la activación del receptor de la insulina, la expresión de los receptores GLUT 4, la activación de glucógeno sintasas y la síntesis de proteínas (1,26). La liberación de ácidos grasos libres de cadena larga genera un efecto tóxico directo para la célula beta (1,19,25).

Inicialmente, se va a encontrar hiperglucemia posprandial, seguida de la alteración de la glucemia basal (26). La respuesta depende de la dosis, la potencia del GE y del tiempo del tratamiento, además, de otros factores de riesgo (edad, historia familiar, obesidad, etc.). En muchos casos puede ser reversible al suspender o desmontar el GE (25,26).

Dislipidemia

Se caracteriza por tener valores elevados de triglicéridos, colesterol total, LDL y valores bajos de HDL; es

una dislipidemia aterogénica (1). Los GE favorecen la esteatosis hepática y estimulan la producción de VLDL, aumentan la lipólisis y disminuyen la oxidación de los ácidos grasos e inhiben la enzima proteína quinasa activada por AMP, que regula varios pasos dentro del metabolismo de los lípidos (1). Además, generan resistencia a la insulina, la potenciación del efecto lipolítico de otras hormonas (hormona del crecimiento, catecolaminas y esteroides sexuales) y el aumento en la producción de adoquinas (1,19,27).

Hipertensión arterial

El riesgo de desarrollar hipertensión es 2,2 veces mayor en los usuarios con más de 7,5 mg diarios de prednisolona por más de 3 meses (1,2). La incidencia descrita ha sido del 9 %, subiendo hasta el 37 % en los mayores de 65 años (19). La hipertensión es de predominio sistólico, aunque también se puede afectar la presión diastólica (22). Se ha encontrado un aumento en el gasto cardíaco y en la resistencia vascular periférica (20,22,28).

La hipertensión se puede presentar por el agonismo de los receptores de mineralocorticoides (1,20). Sin embargo, este no parece ser el principal mecanismo de inducción, pues los GE tienen muy poca actividad mineralocorticoide (con excepciones como la prednisona, hidrocortisona y metilprednisolona) (1,28). Se han descrito otros factores asociados: aumento en la expresión de la angiotensina (AT1) y sus receptores; vasoconstricción al inhibir la liberación de prostaciclina, óxido nítrico, kalicreínas, péptido natriurético atrial y, probablemente, por agonismo sobre el receptor de GC que aumenta el sodio y calcio intracelular y la contracción vascular (1,20).

También hay un incremento en la sensibilidad de los receptores adrenérgicos a las catecolaminas, esto facilita la vasoconstricción inducida por vasopresina (27). Otros mecanismos son la alteración de la liberación de óxido nítrico en el cerebro con desregulación del tono vascular sistémico y la activación de la reabsorción renal de sodio independiente de la aldosterona en el túbulo contorneado distal del riñón (canales WNK1) (20). Pueden estimular la enzima 11 beta hidrox esteroides deshidrogenasa tipo 1, que transforma la cortisona en cortisol (20).

Los GE aumentan el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-1), esto facilita fenómenos de remodelamiento vascular (hipertrofia de la media, aumento del grosor intimal y de la pared, disminución del lumen

del vaso y arteriosclerosis). Además, pueden facilitar la expresión de la proteína relacionada con el receptor del LDL (LRP1), facilitando la captación de LDL por las células vasculares y la aterosclerosis secundaria (27).

Sistema óseo

El uso crónico de GE es la causa más común de osteoporosis secundaria (8-10,19), debido a los efectos directos (Figura 2) e indirectos sobre el hueso (29-31).

OSTEOBLASTO	OSTEOCITO
<ul style="list-style-type: none"> -Inhibición en transformación de células madre a osteoblastos. -Apoptosis (Quinasas PyK2, JNK). -Liberación Sustancias apoptóticas (Bim, BAK), radicales libres de oxígeno. -Disminución en producción de factores de crecimiento (IGF-1, FCDP, FCTB). -Inhibición replicación celular (proteína DKK1). -Transformación de osteoblasto hacia adipocito. -Disminución en producción de matriz ósea. 	<ul style="list-style-type: none"> -Apoptosis, Autofagia. -Daño mecanismo mecanorreceptor. Pérdida de conexiones intercelulares (similares a dendritas). -Osteólisis osteocítica (pérdida importante de hueso en las vecindades de los osteocitos). -Inhibición de la vía wnt/B catenina (mediado por DKK1, esclerostina): inhibición del desarrollo de los osteoblastos). -Disminución VEGF-1: Menor flujo vascular, menor supervivencia.
<h4>OSTEOCLASTO</h4> <ul style="list-style-type: none"> -Tratamiento inicial con GE: apoptosis. -Tratamiento crónico: proliferación osteoclasto. -Estímulo directo osteoclasto (receptor de glucocorticoide) y aumento del FCCM. -Producción normal del Rank Ligando y Mayor expresión PPAR: Proliferación osteoclasto. -Disminución de OPG: Mayor supervivencia. 	

Figura 2. Efectos directos de los GE sobre el hueso. BAK: proteína antagonista/asesina del BCL2 (proteína de células beta de linfoma/leucemia). BIM: proteína 11 similar al BCL-2. DKK1: inhibidor dickkopf 1 de la vía de señalización wnt. FCCM: factor de crecimiento de colonias de macrófagos. FCDP: factor de crecimiento derivado de las plaquetas. FCTB: factor de crecimiento transformante beta. IGF-1: factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina. JNK: quinasa N-terminal c-Jun. OPG: osteoprotegerina. PDN: prednisona. PPAR: receptor activado por proliferadores peroxisomales. Pyk2: proteína tirosina quinasa no receptora. RANK: receptor del factor activador del receptor Kappa Beta. VEGF-1: factor de crecimiento del endotelio vascular. Fuente: tomado de referencias (29-31)

Los efectos indirectos son la disminución de la absorción de calcio intestinal al inhibir la alfa hidroxilasa renal, causando un hiperparatiroidismo secundario; el aumento de la excreción urinaria de calcio; y el freno en la liberación de gonadotropinas, hormona del crecimiento y somatomedina C, que tienen un

efecto anabólico sobre el hueso (29-31). La obesidad central y el síndrome de resistencia a la insulina también pueden generar una afectación en el metabolismo óseo gracias al estado proinflamatorio asociado (29). Por último, la miopatía (inhibición de miogénesis, atrofia y proteólisis) va a disminuir el efecto

protector del músculo sobre el hueso, afectando la remodelación y propiciando un mayor riesgo de caídas (19,31).

Los GE inducen una pérdida rápida de masa ósea que se empieza a evidenciar tras los primeros 6 meses, en especial en el hueso trabecular (19,30,31,32,33). El riesgo de presentar fracturas es mayor de los primeros 3 a 6 meses, con un pico a los 12. Irá disminuyendo hasta volver a los valores previos al tratamiento después de 6 a 12 meses de haber retirado el GE (31,34).

En general, los tratamientos con dosis altas de GE de forma intermitente no se asocian con una alteración significativa en la salud ósea (29,31). Esta situación sí ocurre con tratamientos crónicos, aún con dosis bajas (19). El riesgo es mayor con el uso actual del GE respecto al uso previo de estos (mayor a 3 meses) (29).

El 30-50 % de los usuarios de GE pueden presentar fracturas vertebrales (las más frecuentes), no vertebrales y de cadera, principalmente con dosis mayores a 7,5 mg de prednisolona o su equivalente por periodos mayores a 3 meses (riesgo de fractura 5,2 veces mayor con dosis más altas a 7,5 mg, contra 2,6 con dosis entre 2,5 y 7,5mg) (19). El riesgo de fractura de cadera aumenta hasta en un 50 % en usuarios de prednisolona con 2,5 a 7,5 mg al día (31).

Las fracturas se pueden presentar aun sin tener una densidad mineral ósea en un rango de osteoporosis y, además, pueden ser asintomáticas (principalmente vertebrales) por el efecto analgésico del GC (1,29).

En muchas ocasiones, las enfermedades de base también contribuyen al riesgo de presentarse fracturas (AR, asma, EPOC) por el estado proinflamatorio y la producción aumentada de citoquinas con el que cursan (19,29,35,36).

Los factores de riesgo para presentar fracturas en los usuarios de GC son las fracturas previas por fragilidad, la edad, la menopausia (el riesgo es 26 veces mayor en mujeres posmenopáusicas en relación con las premenopáusicas y hombres jóvenes), la terapia con otros medicamentos que afectan la salud ósea (por ejemplo, anticonvulsivantes), el mal control de la enfermedad de base y otras enfermedades asociadas (por ejemplo, hipogonadismo) (19,29,30).

Se debe hacer una densitometría ósea, o por lo menos utilizar una de las herramientas disponibles para la estimación del riesgo de fracturas como el FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), antes de iniciar la terapia en todos los pacientes que van a iniciar o a recibir GE por más de 3 meses; además de una radiografía lateral de columna dorsolumbar si el paciente ha perdido más de 4 cm de estatura en su histórico o 2 cm en el último año o, si hay dolor lumbar por más de 15 días (19,36,29).

El FRAX se debe ajustar de acuerdo con la dosis de prednisona o el equivalente que tenga el paciente (37) así:

Fractura de cadera:

Dosis < 2,5 mg/día: multiplicar FRAX por 0,65.

Dosis > 7,5 mg/día: multiplicar FRAX x 1,2.

Dosis entre 2,5-7,5 mg/día: no requiere ajuste.

Fracturas mayores:

Dosis < 2,5 mg/día: multiplicar FRAX por 0,8.

Dosis > 7,5 mg/día: multiplicar FRAX por 1,15.

Dosis entre 2,5-7,5 mg/día: no requiere ajuste.

También existe la posibilidad de ajustar el FRAX al Trabecular Bone Score (TBS), que brinda información sobre el estado de la microarquitectura ósea y el riesgo de fractura (37,38).

Para el manejo se sugiere usar la mínima dosis posible de GE, asociándolos con terapias ahorradoras de esteroides, usándolos por otras vías o cambiándolos por otros de menor potencia (19,36); se deben descartar otras causas secundarias de la osteoporosis. Se debe evitar el consumo de cigarrillo y licor, promover la actividad física regular y tener una adecuada ingesta de calcio (1.000 mg/día), mantener unos niveles de vitamina D3 mayores a 30 ng/ml (suplemento de 600 a 800 UI/día) y evaluar y corregir los factores que aumentan el riesgo de caídas (19,29,36,38). Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la osteoporosis inducida por GC de acuerdo con las diferentes guías se presentan en la Tabla 3 (38-40).

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de la osteoporosis inducida por GC

ACR (38)	IOF y ECTS (39)	NOGG (40)
Fractura por fragilidad en ≥ 40 años	Adultos con fractura por fragilidad	Adultos con fractura por fragilidad
Hombres ≥ 50 años o pre menopáusicas con T-Score $< -2,5$ D.E en cadera o columna.	Adultos en tratamiento con PDN $\geq 7,5$ mg/día.	Adultos en tratamiento con PDN $\geq 7,5$ mg/día.
Puntaje de FRAX ajustado a la dosis de GC mayor de 10 % para fracturas mayores o del 1 % para fractura de cadera en ≥ 40 años.	Hombres y mujeres > 70 años	Hombres y mujeres > 70 años
Dosis muy alta de GE (no especificada) en > 30 años.	Adultos sin fractura, < 70 años o con PDN $< 7,5$ mg/d pero con valores de FRAX o de T-Score por encima de los límites para tratamiento	
Z-Score < -3 en cadera o columna + PDN $\geq 7,5$ mg/d en < 40 años		
Pérdida de masa ósea mayor o igual a 10 % en columna o cadera + PDN $\geq 7,5$ mg/d en < 40 años		
Medicamento*	Osteoformador	Anti resortivos
	Teriparatide (20 ug/d SC, 24 meses)	Alendronato: 70 mg/sem VO Ácido zoledrónico: 5 mg IV anual Denosumab: 60 mg SC/semestral

ACR: American College of Rheumatology. D.E: desviación estándar. ECTS: European Calcified Tissue Society. FRAX: Fracture Risk Assessment Tool. GE: glucocorticoide exógeno. IOF: International Osteoporosis Foundation, IV: Intravenoso, NOGG: National Osteoporosis Guideline Group, PDN: Prednisona. SC: Subcutáneo. VO: vía oral. *Medicamentos más utilizados en la práctica en nuestro medio como primera opción (opinión del autor). Fuente: (38-40)

Los medicamentos que se pueden utilizar son los anti-resortivos como los bisfosfonatos: risedronato (41-44), alendronato (45-48), ácido zoledrónico (42), ibandronato (49); denosumab (44), raloxifeno (50) y los osteoformadores teriparatida y abaloparatide (43,51,52).

En la actualidad se recomiendan los bisfosfonatos orales (alendronato) como primera línea del tratamiento, pues tiene un bajo costo y buen perfil de seguridad (29, 38-40).

Estos fármacos aumentan la densidad ósea en la columna y cadera (43,48,50-52), pero solo han demostrado una disminución del riesgo de fracturas vertebrales. Sin embargo, algunos estudios a corto plazo han evidenciado una disminución del riesgo de fractura no vertebral (36). En el caso de los bisfosfonatos, disminuyeron el riesgo de fracturas vertebrales en un 43 % con un número necesario a tratar de 31 pacientes (53).

Con denosumab se demostró que no hay inferioridad en el número de fracturas ni superioridad en la ganancia de densidad mineral ósea en la columna y cadera a los 24 meses, en comparación con el risedronato (44). No se considera un medicamento de primera línea en

pacientes con terapias inmunosupresoras, porque se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones en algunos de los estudios realizados a la fecha (54,55). Si se va a utilizar se debe tener en cuenta que una vez se retire se debe usar otro anti-resortivo, pues su efecto inhibitorio del osteoclasto se pierde rápidamente tras su suspensión, lo que aumenta el riesgo de presentarse nuevas fracturas (31).

En el caso de la teriparatida se ha demostrado una mayor ganancia de la densidad mineral ósea en la columna y cadera, además de una disminución significativa en el riesgo de presentarse nuevas fracturas vertebrales respecto al alendronato y risedronato, sin encontrarse diferencias en las fracturas no vertebrales (43,52).

Probablemente, la duración del tratamiento sea similar a como se hace en las mujeres con osteoporosis posmenopáusica, siempre y cuando, el paciente no tenga una dosis mayor a 7,5 mg de prednisolona o su equivalente u otros factores de riesgo, en cuyo caso la terapia con bifosfonatos orales se puede extender más allá de los 5 años, o de los 3 con el ácido zoledrónico. Con teriparatide, después de 2 años de terapia se debe

continuar con un bisfosfonato o denosumab, el cual tiene evidencia para uso hasta por 10 años (38). Otros autores sugieren continuar la terapia mientras el paciente continúe recibiendo GE (40,39).

Otros efectos adversos

En la Tabla 4 se mencionan otros efectos adversos causados por los GC en diferentes sistemas, su fisiopatología y los factores de riesgo para su presentación.

Tabla 4. Otros efectos adversos de la terapia con GC

Órgano comprometido	Fisiopatología	Factores de riesgo
Piel (19,56) Fragilidad capilar/Telangiectasias. Dermatitis perioral. Equimosis/Púrpura. Adelgazamiento/Atrofia, prurito. Cicatrización alterada/Erosiones. Estrías pigmentadas/cara de luna llena. Acné/Hirsutismo/Alopecia androgenética.	Menor proliferación de fibroblastos y queratinocitos. Alteración en procesamiento de colágeno. Menor expresión de proteínas y lípidos en la matriz. Disminución factor de crecimiento de queratinocitos.	Edad avanzada. Enfermedades asociadas (diabetes). Dosis alta acumulada. PDN > 7,5-10mg/día.
Sistema Gastrointestinal (19,57) Úlcera péptica (0,4-1,8 % de los casos). Hemorragia digestiva RR 1,89 (IC 95 % 1,05-3,38) *. Pancreatitis OR 1,53 (1,27-1,84 vs no usuarios de GC). Esteatosis hepática.	Alteración en proliferación celular, migración, diferenciación, formación de nuevo epitelio. Alteración en la formación de la matriz celular.	Edad avanzada. Uso conjunto con AINES (riesgo 4 veces mayor de desarrollar úlcera péptica). Uso concomitante de Aspirina. Dosis alta acumulada*. PDN > 7,5mg/día.
Ojo (19,56,58) Catarata subcapsular posterior. Glaucoma*. Coriorretinopatía central serosa. Infecciones (Herpes, Citomegalovirus, etc). Prurito, xeroftalmia. Proptosis*.	Obstrucción al drenaje del humor acuoso*. Aumento factores de crecimiento, trastorno Prostaglandinas. Predisposición genética. Afectación de Células de Langerhans, linfocitos, monocitos, mastocitos, polimorfonucleares. Vasoconstricción. Aumento Grasa retroorbitaria*.	Edad avanzada. Dosis PDN > 10 mg/día. Diabetes, miopía, Artritis Reumatoide. Dosis alta acumulada. Vía oftálmica: mayor riesgo.
Músculo esquelético (19,31, 56,58) Miopatía Proximal. Atrofia/Debilidad. Necrosis avascular, osteonecrosis*.	Inhibición de síntesis de proteínas y captación de aminoácidos. Aumento proteólisis muscular. Atrofia fibras tipo I. Apoptosis de osteocitos, pérdida remodelamiento, necrosis ósea de la cabeza humeral, fémur distal*.	Edad avanzada. Inactividad física. Dosis alta acumulada (PDN > 40 mg/día). Tratamiento > 6-12meses. Fluorinados (Dexametasona) > riesgo vs no fluorinados (PDN)*.
Neuropsiquiátricos (19,56,58) Ansiedad. Depresión/Psicosis. Irritabilidad. Insomnio de conciliación/mantenimiento. Compromiso memoria reciente, cálculo. Hipomanía. Labilidad emocional.	Disminución de factor de crecimiento neural. Muerte neuronal. Atrofia hipocampo. Disminución de neuroesteroides que facilitan supervivencia neural. Pérdida de dendritas neuronales. Aumento del glutamato. Menor disponibilidad de glucosa. Daño celular mediado por calcio. Aumento citoquinas proinflamatorias.	Sexo femenino. Antidepresivos tricíclicos. Alcoholismo. Historia familiar de depresión. Dosis altas GC (PDN >20-40 mg/día).

Tabla 4. Otros efectos adversos de la terapia con GC (Continuación)

Órgano comprometido	Fisiopatología	Factores de riesgo
Infección (19,59) Virus (Herpes Zoster). Bacterias. Hongos (Aspergillus, candidiasis, criptococo). Tuberculosis, micobacterias atípicas. Pneumocystis jirovecii. Strongyloides.	Alteración de la diferenciación del macrófago y su actividad tumoricida/microbicida y la producción de Interleuquinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral, prostaglandinas, leucotrienos. Alteración de la adhesión, quimiotaxis y actividad lisosomal de los neutrófilos. Linfopenia, trastorno activación linfocitaria. Alteración en función y maduración de las células dendríticas.	Otros inmunosupresores/biológicos. Edad avanzada. Dosis PDN > 10 mg/día. Dosis acumulada de PDN > 700 mg.
Insuficiencia Adrenal (4,19, 57) Mialgias, adinamia, fatiga, artralgias, náuseas, vómito, diarrea. Crisis adrenal: hipotensión, letargia, inconciencia, convulsiones, coma, hipoglucemia.	Insuficiencia adrenal por freno en liberación de CRH – ACTH y cortisol. Atrofia adrenal. Heterogeneidad en estudios dificulta sacar conclusiones más precisas. Diferentes vías de uso de GE.	Cortisol basal < 13 ug/dl. Dosis total GC > 8,5gr. Tratamiento por más de 19 meses. Reportada aún con dosis de PDN < 5 mg/d, dosis acumuladas menores de 0,5gr, después de desmonte gradual y periodos de tratamiento < 4 semanas.
Trombosis y hemostasia (60-63*) Riesgo tromboembolismo: uso activo GE 2.31 (Ic 95 %, 2,18-2,45) *. GE inhalados: aumento de riesgo 2,21 (Ic 95 %, 1,72-2,86) *. TVP (3 veces mayor vs pacientes no usuarios de GC). Trombosis cerebral, TEP.	Aumento recuento plaquetario. Aumento factor VII, VIII, IX, Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-I). Aumento fibrinógeno, Antitrombina III, Proteínas C y S. Disminución Factor vWVW.	Otras coagulopatías. Cirugía/reposo. Traumatismo.

ACTH: hormona adrenocorticotropa. AINES: antiinflamatorios no esteroideos. CRH: hormona liberadora de adrenocorticotropina. GC: glucocorticoide. GE: glucocorticoide exógeno. IC: intervalo de confianza. OR: odds ratio. PDN: prednisolona. RR: riesgo relativo. TEP: tromboembolismo pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda. vWVW: Von Willebrand. Fuente: (4,19,31,56-63)

CONCLUSIÓN

Los GE son medicamentos ampliamente utilizados en la práctica clínica. Sus efectos adversos son múltiples, al igual que los beneficios que ofrecen en el tratamiento de las enfermedades donde son requeridos. El conocimiento de las complicaciones de esta terapia va a permitir realizar una intervención integral que facilite un buen control del peso corporal, de la glucemia, los lípidos, las cifras de la presión arterial, la salud ósea, el riesgo de trombosis y de aterosclerosis, así como de las complicaciones cutáneas y neurológicas, entre otras.

Es fundamental la promoción de estilos de vida saludables como la actividad física, el cese del consumo de cigarrillo y licor, una adecuada alimentación para evitar una mayor ganancia de peso, deterioro de la masa muscular y la aparición de complicaciones

metabólicas para impactar sobre el riesgo cardiovascular y la mortalidad. También se debe iniciar la terapia farmacológica específica para las complicaciones que se presenten (estatinas, antihipertensivos, normoglucemiantes, antiagregantes, anticoagulantes, etc.).

Se requieren suplementos de calcio y vitamina D3, considerar el uso de osteoformadores o antirresortivos para evitar la aparición o progresión de la osteoporosis. Los GE se deben usar por el menor tiempo posible a la menor dosis efectiva, o combinados con medicamentos que permitan disminuir sus requerimientos. Se debe realizar un desmonte gradual para evitar la atrofia adrenal y la insuficiencia secundaria, principalmente cuando se usan de forma crónica. Por último, se debe evitar su uso por personal no experto en su prescripción y desmotivar en los pacientes la automedicación.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Guillermo Latorre Sierra, por sus enseñanzas y acompañamiento durante todos estos años.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fardet L, Fève B. Systemic Glucocorticoid Therapy: A Review of its Metabolic and Cardiovascular Adverse Events. *Drugs*. 2014;74:1731-45. DOI 10.1007/s40265-014-0282-9.
2. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18(10):2201-18. DOI 10.3390/ijms18102201.
3. Decani S, Federighi V, Baruzzi E, Sardella A, Lodi G. Iatrogenic Cushing's syndrome and topical steroid therapy: case series and review of the literature. *J Dermatolog Treat*. 2014;25:495-500. DOI 10.3109/09546634.2012.755252.
4. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):133-41. DOI 10.1016/j.semarthrit.2016.03.001.
5. Nakamura M, Abrouk M, Zhu H, Farahnik B, Koo J, Bhutani T. Update on the Systemic Risks of Superpotent Topical Steroids. *J Drugs Dermatol*. 2017 Jul 1;16(7):643-8.
6. Jinagal J, Gupta PC, Pilania RK, Ram J. Systemic toxicity of topical corticosteroids. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Apr;67(4):559-61. DOI 10.4103/ijo.IJO_1091_18.
7. Negrini S, Murdaca G, Ferone D, Borro M. Adult iatrogenic Cushing's syndrome induced by topical skin corticosteroid misuse. *Therapie*. 2019 Oct;74(5):547-9. DOI 10.1016/j.therap.2019.03.005.
8. Baş VN, Cetinkaya S, Aycan Z. Iatrogenic Cushing syndrome due to nasal steroid drops. *Eur J Pediatr*. 2012 Apr;171(4):735-6. DOI 10.1007/s00431-011-1645-9.
9. Ramanathan R, Pau AK, Busse KH, Zemskova M, Nieman L, Kwan R, Hammer JH, Mican JM, Maldarelli F. Iatrogenic Cushing syndrome after epidural triamcinolone injections in an HIV type 1-infected patient receiving therapy with ritonavir-lopinavir. *Clin Infect Dis*. 2008 Dec 15;47(12):e97-9. DOI 10.1086/593314.
10. Chiang MY, Sarkar M, Koppens JM, Milles J, Shah P. Exogenous Cushing's syndrome and topical ocular steroids. *Eye (Lond)*. 2006 Jun;20(6):725-7. DOI 10.1038/sj.eye.6701956.
11. Fukuhara D, Takiura T, Keino H, Okada AA, Yan K. Iatrogenic Cushing's Syndrome Due to Topical Ocular Glucocorticoid Treatment. *Pediatrics*. 2017 Feb;139(2):e20161233. DOI 10.1542/peds.2016-1233.
12. Tempark T, Phatarakijirund V, Chatproedprai S, Watcharasindhu S, Supornsilchai V, Wananukul S. Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: case report and review literature. *Endocrine*. 2010 Dec;38(3):328-34. DOI 10.1007/s12020-010-9393-6.
13. John G, Ollo D, Meyer P, Samer CF, Calmy A. Pulmonary embolism and iatrogenic Cushing's syndrome after co-administration of injected-triamcinolone and ritonavir. *AIDS*. 2013 Nov 13;27(17):2827-8. DOI 10.1097/QAD.000000000000010.
14. Mahlab-Guri K, Asher I, Gradstein S, Zung A, Radian-Sade S, Elbirt D, Sthoeger Z. Inhaled fluticasone causes iatrogenic Cushing's syndrome in patients treated with Ritonavir. *J Asthma*. 2011 Oct;48(8):860-3. DOI 10.3109/02770903.2011.606580.
15. Azevedo L, Pêgo H, Souto Moura T, Germano I. Iatrogenic Cushing's syndrome and osteoporosis due to an interaction between fluticasone and ritonavir. *BMJ Case Rep*. 2015 Oct 29;2015:bcr2015211080. DOI 10.1136/bcr-2015-211080.
16. Pilmis B, Coignard-Biehler H, Jullien V, Hermine O, Touraine P, Lecuit M, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome induced by posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Nov;57(11):5727-8. DOI 10.1128/AAC.00416-13.
17. Jones W, Chastain CA, Wright PW. Iatrogenic Cushing syndrome secondary to a probable interaction between voriconazole and budesonide. *Pharmacotherapy*. 2014 Jul;34(7):e116-9. DOI 10.1002/phar.1432.
18. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther*. 2013 Jun;17(3):165-84. DOI 10.1007/s40291-013-0028-5.

19. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457-65. DOI 10.1517/14740338.2016.1140743.
20. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2012 Jul;27(7):1059-66. DOI 10.1007/s00467-011-1928-4.
21. Hwang YG, Saag K. The safety of low-dose glucocorticoids in rheumatic diseases: results from observational studies. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):72-82. DOI 10.1159/000362727.
22. Ong SL, Whitworth JA. How do glucocorticoids cause hypertension: role of nitric oxide deficiency, oxidative stress, and eicosanoids. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 Jun;40(2):393-407. DOI 10.1016/j.ecl.2011.01.010.
23. Luís M, Freitas J, Costa F, Buttgereit F, Boers M, Jap DS, Santiago T. An updated review of glucocorticoid-related adverse events in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Jul;18(7):581-590. DOI 10.1080/14740338.2019.1615052.
24. Ruyssen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le Loët X, Pham T. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2011 Jan;78(1):23-30. DOI 10.1016/j.jbspin.2010.02.040.
25. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci.* 2013 Apr;345(4):274-277. DOI 10.1097/MAJ.0b013e31828a6a01.
26. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Feb;30(2):96-102. DOI 10.1002/dmrr.2486.
27. Qin L, Zhu X, Liu X, Zeng M, Tao R, Zhuang Y, et al. Evaluation of lipid profile and its relationship with blood pressure in patients with Cushing's disease. *Endocr Connect.* 2018 May;7(5):637-644. DOI 10.1530/EC-18-0010.
28. Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep.* 2017 May;19(5):39. DOI 10.1007/s11906-017-0736-z.
29. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS. Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy. *Endocr Rev.* 2018 Oct 1;39(5):519-548. DOI 10.1210/er.2018-00097.
30. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 Sep;41(3):595-611. DOI 10.1016/j.ecl.2012.04.004.
31. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2547-2556. DOI 10.1056/NEJMcp1800214.
32. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2014 Dec;81(6):493-501. DOI 10.1016/j.jbspin.2014.10.001.
33. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012 Sep;23(9):2257-76. DOI 10.1007/s00198-012-1958-1.
34. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, Lin CJF, Maricic M, O'Malley CD, et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2016 Nov;27(11):3239-49. DOI 10.1007/s00198-016-3646-z.
35. Baranova IA, Ershova OB, Anaev EK, Anokhina TN, Anoshenkova ON, Batyn SZ, et al. [Analysis of the state-of-the-art of consulting medical care to patients with glucocorticoid-induced osteoporosis or its risk according to the data of a questionnaire survey (GLUCOST study)]. *Ter Arkh.* 2015;87(5):58-64. Russian. DOI 10.17116/terarkh201587558-64.
36. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis: What is new? *Int J Rheum Dis.* 2019 Sep;22(9):1595-97. DOI 10.1111/1756-185X.13680.
37. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011 Mar;22(3):809-16. DOI 10.1007/s00198-010-1524-7.
38. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Aug;69(8):1521-37. DOI 10.1002/art.40137.
39. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, et al. A framework for the development of guidelines for the management of

- glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012 Sep;23(9):2257-76. DOI 10.1007/s00198-012-1958-1.
40. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017 Dec;12(1):43. DOI 10.1007/s11657-017-0324-5.
 41. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000 Oct;67(4):277-85. DOI 10.1007/s002230001146.
 42. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Apr 11;373(9671):1253-63. DOI 10.1016/S0140-6736(09)60250-6.
 43. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the Euro-GIOPs trial. *J Bone Miner Res.* 2013 Jun;28(6):1355-68. DOI 10.1002/jbmr.1870.
 44. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jun;6(6):445-54. DOI 10.1016/S2213-8587(18)30075-5.
 45. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):292-9. DOI 10.1056/NEJM199807303390502.
 46. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001 Jan;44(1):202-11. DOI 10.1002/1529-0131(200101)44:1<202::AID-ANR27>3.0.CO;2-W.
 47. Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol.* 2008 Nov;35(11):2249-54. DOI 10.3899/jrheum.080168.
 48. Wang YK, Zhang YM, Qin SQ, Wang X, Ma T, Guo JB, et al. Effects of alendronate for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct;97(42):e12691. DOI 10.1097/MD.00000000000012691.
 49. Hakala M, Kröger H, Valleala H, Hienonen-Kempas T, Lehtonen-Veromaa M, Heikkinen T, et al. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol.* 2012 Aug;41(4):260-6. DOI 10.3109/03009742.2012.664647.
 50. Mok CC, Ying KY, To CH, Ho LY, Yu KL, Lee HK, et al. Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011 May;70(5):778-84. DOI 10.1136/ard.2010.143453.
 51. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Aug 16;316(7):722-33. DOI 10.1001/jama.2016.11136.
 52. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2028-39. DOI 10.1056/NEJMoa071408.
 53. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 5;10(10):CD001347. DOI 10.1002/14651858.CD001347.pub2.
 54. Toulis KA, Anastasilakis AD. Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporos Int.* 2010 Nov;21(11):1963-4. DOI 10.1007/s00198-009-1145-1.
 55. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, Polyzos SA, Delaroudis S, Giomisi A, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a

- meta-analysis. *Horm Metab Res.* 2009 Oct;41(10):721-9. DOI 10.1055/s-0029-1224109.
56. Beltrani VS, Barsanti FA, Bielory L. Effects of glucocorticosteroids on the skin and eye. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005 Aug;25(3):557-80. DOI 10.1016/j.iac.2005.05.006.
57. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Gastrointestinal and endocrinologic side effects. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jan;76(1):11-16. DOI 10.1016/j.jaad.2016.02.1239.
58. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Ocular, cardiovascular, muscular, and psychiatric side effects and issues unique to pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Feb;76(2):201-7. DOI 10.1016/j.jaad.2016.02.1241.
59. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Feb;42(1):157-76. DOI 10.1016/j.rdc.2015.08.004.
60. Isidori AM, Minnetti M, Sbardella E, Graziadio C, Grossman AB. Mechanisms in endocrinology: The spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. *Eur J Endocrinol.* 2015 Sep;173(3):R101-13. DOI 10.1530/EJE-15-0308.
61. Al-Khalaf AH, Khatri IA. Cerebral venous sinus thrombosis in a patient with Cushings syndrome due to topical steroid. *Neurosciences (Riyadh).* 2016 Jan;21(1):75-6. DOI 10.17712/nsj.2016.1.20150534.
62. Kalanie H, Harandi AA, Alidaei S, Heidari D, Shahbeigi S, Ghorbani M. Venous thrombosis in multiple sclerosis patients after high-dose intravenous methylprednisolone: the preventive effect of enoxaparin. *Thrombosis.* 2011;2011:785459. DOI 10.1155/2011/785459.
63. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JO, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med.* 2013 May 13;173(9):743-52. DOI 10.1001/jamainternmed.2013.122.

