



## Riesgos de los glucocorticoides inhalados en el asma infantil

E. González Pérez-Yarza

Sección de Neumología Pediátrica. Unidad de Asma. Hospital Aránzazu. San Sebastián.

Actualmente el asma se entiende como una enfermedad inflamatoria localizada en la vía aérea. Estudios realizados mediante biopsias bronquiales y lavados broncoalveolares han demostrado que lactantes y niños con asma leve presentan un proceso inflamatorio bronquial evidente<sup>1,2</sup>.

La patogenia no está aclarada por completo. Se sugiere que existe una compleja interacción entre diversas células que elaboran mediadores bioquímicos que producirán una reacción bioquímica local intensa<sup>3,4</sup>, amplificada por vía neural<sup>5</sup> y susceptible de ser modificada mediante la administración de glucocorticoides inhalados (GCI), como son el dipropionato de beclometasona (DBM) o la budesonida.

Entre los efectos biológicos de los glucocorticoides inhalados<sup>6-8</sup> destacan el aumento del número de los receptores betaadrenérgicos<sup>9</sup> debido a un incremento de la velocidad de síntesis de estos receptores<sup>10</sup>; inhiben la producción de diversas citocinas implicadas en la respuesta inflamatoria del asma como son IL-1, IL-2, IL-3, FEC-GM, factor de necrosis tumoral (FNT-alfa) e interferón gamma. La inhibición de estas proteínas solubles se realiza por dos vías: *a*) como antagonismo funcional de la transcripción génica directa, resultado de una interacción directa proteína-proteína entre el receptor del glucocorticoide y los factores de transcripción adicionales como es la proteína activadora A (AP-1), y *b*) por acción postranscripcional por la destrucción del mRNA de la citocina.

Estos y otros hallazgos han servido para que el International Consensus Report sobre el Diagnóstico y Manejo del Asma<sup>11</sup> y diversas Directrices Nacionales consideren al tratamiento antiinflamatorio con corticoides inhalados como la terapia fundamental en el asma<sup>12-14</sup>. Mención especial requiere el Grupo de Asma e Hiperreactividad Bronquial de la SEPAR<sup>15</sup> que ha publicado, en fechas recientes, las recomendaciones oportunas para el tratamiento del asma en los adultos con algunas sugerencias en la estrategia farmacológica para los niños.

La incorporación a los protocolos terapéuticos actuales del niño asmático ha sido lenta<sup>16</sup>. Han pasado 20 años desde que Godfrey y König (1974)<sup>17</sup> del Departamento de Pediatría del Hospital Hammersmith de Londres publicaran los casos de 26 niños con asma severa perenne tratados con DBM entre 100 a 800 µg/día durante 13 a 20 meses, con resultados favorables. En 1992 el Grupo Holandés de Estudio de la Enfermedad Pulmonar Crónica No-específica<sup>18</sup> comunica los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, a doble ciego, placebo frente a control, en 116 niños con asma, aleatoriamente seleccionados en agonistas beta-2 + budesonida y agonistas beta-2 + placebo. A los 22 meses de tratamiento los resultados fueron tan favorables al grupo agonistas beta-2 + budesonida que el comité ético tuvo que suspender la investigación.

En el período de tiempo comprendido entre ambos estudios, han sido muy numerosos los equipos pediátricos que han comunicado el beneficio de la terapia con GCI en el asma infantil. Ejemplos de ello son el mejor control de la enfermedad<sup>19</sup>, la sustitución de corticoides orales por GCI<sup>20,21</sup>, la mejoría clínica a largo plazo<sup>22-25</sup>, la disminución de la hiperreactividad bronquial inespecífica<sup>26,27</sup> y de la hiperreactividad bronquial específica<sup>28</sup>, y la disminución del atrapamiento aéreo o el aumento de la CRF medida mediante la técnica de dilución con helio<sup>29</sup>. Incluso la mejoría clínica, funcional y de la hiperrespuesta bronquial en el asma leve<sup>30</sup>.

La eficacia de los GCI en el tratamiento del niño asmático ha inducido a tratar lactantes con asma o bronquitis sibilante recidivante. Diversos autores<sup>31,32</sup> han comprobado que el tratamiento con GCI disminuye los síntomas respiratorios en los cuadros severos de sibilancias y disnea recurrentes en menores de 3 años de edad.

De todas estas investigaciones se deriva el posicionamiento de los GCI en el tratamiento del asma. Significa que muchos millones de pacientes asmáticos, especialmente niños y adolescentes que en el pasado no recibieron tratamiento regular, ahora estarán durante largo tiempo con GCI y, posiblemente, expuestos a riesgos potenciales, unos locales y otros sistémicos. Estos últimos son los que nos preocupan y, por tanto, los que vamos a describir a continuación.

Correspondencia: Dr. E. González Pérez-Yarza.  
Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Aránzazu.  
Apartado 477. 20080 San Sebastián.

*Arch Bronconeumol* 1994; 30: 327-330



## Sobre el crecimiento

A pesar de que se conoce la asociación entre asma y baja estatura desde hace 50 años, la relación compleja entre el crecimiento longitudinal, asma, atopia, severidad de la enfermedad y medicaciones utilizadas no está totalmente aclarada. Durante los 10 años que siguieron a la introducción de los corticoides en el tratamiento del asma, se hizo aparente que estos fármacos indicados a dosis altas por vía oral inducían un fallo en el crecimiento.

El crecimiento humano durante la edad pediátrica se describe como dependiente de múltiples factores que influyen en las distintas fases. Conceptualmente, un punto de vista particularmente atractivo por su sencillez es el que identifica tres componentes cronológicamente distintos<sup>33</sup>: a) crecimiento en los tres primeros años de vida, rápido y controlado fundamentalmente por la nutrición; b) crecimiento infantil, controlado por la hormona del crecimiento (GH), y c) crecimiento puberal, controlado por la GH y los corticosteroides sexuales.

Parece evidente a la luz de los conocimientos actuales que hay un retraso en el crecimiento del niño asmático no tratado, debido a una alteración del equilibrio hormonal de andrógenos de origen suprarrenal, en la fase prepuberal<sup>34</sup>. Este desequilibrio no condiciona una talla final corta; la talla final del niño asmático no difiere de la de la población control<sup>35</sup>.

¿Qué sucede con el crecimiento del niño asmático tratado con glucocorticoides inhalados? Los glucocorticoides inhalados podrían incidir en mecanismos hormonales reguladores del crecimiento si los GCI frenaran el eje hipófisis-hipotálamo-suprarrenal (EHHS), disfunción que han comunicado algunos autores<sup>36</sup>. Otros, en cambio, no encuentran esta disfunción salvo si se utilizan dosis muy superiores a las recomendadas y durante tiempo muy prolongado<sup>37</sup>. Por tanto, si los GCI no frenan el EHHS no disminuirá la excreción de andrógenos suprarrenales y, en definitiva, no se afectará el crecimiento longitudinal. En adolescentes con asma tratados con budesonida, el retraso del crecimiento que se observa está ligado a un retraso en la pubertad y no a la administración de GCI de forma prolongada<sup>38</sup>. Tampoco existe modificación de la velocidad de crecimiento antes y después de iniciar el tratamiento con budesonida o DBM<sup>39</sup>, en preadolescentes ni en adolescentes<sup>40</sup>.

En los últimos años vienen desarrollándose nuevas técnicas de estudio del crecimiento, como es la knemometría. Esta sofisticada y costosa tecnología despertó mucho interés en sus comienzos. Desgraciadamente, pese a que algunos autores siguen empleándola<sup>41,42</sup> su utilidad clínica queda en entredicho<sup>43</sup> cuando consideramos las fluctuaciones estacionales del crecimiento que ocurren en la infancia<sup>44</sup>.

Hasta que las promesas de nuevas y rápidas técnicas de evaluación del crecimiento no sean validadas clínicamente<sup>45</sup> y su relación coste-beneficio no sea claramente establecida, el método de estudio sigue apoyándose en un sólido diseño experimental<sup>46</sup> que

debe incluir dos mediciones separadas al menos por 6 meses, evitando así el error aleatorio debido a las fluctuaciones estacionales.

Otras perspectivas de estudio del crecimiento bajo GCI lo constituye la investigación de los factores de crecimiento relacionados con hormonas, secretados principalmente en el hígado ante el estímulo GH. El más importante de estos factores es el IGF-I o somatomedina C<sup>47</sup>.

Mientras tanto, la recomendación clínica<sup>48</sup> se basa en controlar el crecimiento longitudinal cada 6 meses y la velocidad de crecimiento: si esta es inferior al percentil 25 durante un período igual o superior a 6 meses, requiere estudio endocrinológico de estos pacientes.

## Sobre el metabolismo óseo

Cuando se comparan los efectos secundarios de la corticoterapia oral con la terapia con GCI sobre el metabolismo óseo, los resultados son totalmente favorables a los GCI. Sin embargo, los GCI disminuyen los niveles de osteocalcina sérica (marcador de la actividad osteoblástica y por tanto de la neoformación ósea) de una forma dependiente de la dosis sin modificar la calciuria ni el aclaramiento de hidroxiprolina<sup>49</sup>. También disminuye, de modo dependiente de la dosis y del tiempo, el carboxipeptido tipo I del procolágeno (PICP) que aparenta ser un marcador muy sensible de la neoformación ósea<sup>50</sup>.

Estudios recientes llevados a cabo por Wolthers et al<sup>51</sup> sugieren que los niños con asma pueden tener reducidos los niveles de IGF-I y aumentados los de IGFBP-3 (proteína-3 transportadora de IGF) comparados con los niños normales. Cuando se han estudiado los marcadores del colágeno bajo tratamiento corto con budesonida, el PICP y el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III (PIINP) están disminuidos en relación a los controles y se desconocen las implicaciones clínicas de estos resultados.

El mismo grupo<sup>52</sup> ha llevado a cabo un estudio a largo plazo de densitometría ósea en niños tratados con budesonida a dosis elevadas y largo plazo: la capacidad mineral ósea, la densidad mineral ósea y el calcio corporal total no presentaron diferencias con el grupo control. Parece que el tratamiento con GCI no asocia riesgo de desarrollar osteoporosis. Baraldi et al<sup>53</sup> bajo DBM a largo plazo coinciden en los resultados expuestos, pero muestran una menor mineralización ósea bajo GCI, sugiriendo que se precisarán nuevos estudios para evaluar las posibles modificaciones de la mineralización ósea en estos pacientes.

## Sobre el metabolismo intermediario

Turpeinen et al<sup>54</sup> han mostrado un cierto estado de resistencia a la insulina en niños tratados con GCI, similar a otras publicaciones en adultos<sup>55</sup>, con un efecto dosis-dependiente transitorio. Son precisos nuevos estudios sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos a largo plazo.



### Sobre el metabolismo hidrosalino

Otra de las preocupaciones, tal vez lógicas, de los familiares del niño asmático es saber si el tratamiento con GCI repercutirá sobre el peso. No conocemos trabajos sólidos realizados en este sentido. Las perspectivas actuales que ofrecen los estudios de bioimpedancia podrán tranquilizar a los padres de estos niños o demostrar que la terapia con GCI produce un aumento del agua corporal.

### Sobre el eje hipófisis-hipotálamo-suprarrenal

Son muy numerosos los trabajos que muestran que la excreción de cortisol libre en orina de 24 horas (CLO) y de 17-hidrocorticosteroides, cortisol basal en suero, respuesta a la ACTH y metopirona, no difieren en los controles de los niños tratados con dosis de GCI inferiores a 800 µg/día<sup>56-59</sup>. Sin embargo, otros autores comunican resultados diferentes<sup>60-65</sup>.

Con los datos disponibles y con nuestra experiencia deducimos que los corticoides inhalados pueden producir una disminución de la capacidad de respuesta suprarrenal al estrés, cuando se utiliza dosis superior a 1.300 µg/1,73 m<sup>2</sup>/día durante tiempo prolongado (media 18 meses)<sup>66</sup>. Dosis, tiempo y frecuencia de la administración desempeñan un papel importante en la producción de estas modificaciones funcionales<sup>67</sup>.

También los GCI pueden reducir la producción normal de corticoides endógenos. Esta reducción representa, a nuestro entender, una respuesta fisiológica a la administración exógena de esteroides y no una supresión funcional del EHHS, ya que la excreción de cortisol libre en orina de 24 horas (CLO) no se correlaciona con la dosis, tiempo ni utillaje empleado para la administración de la medicación, ni tampoco hemos encontrado resultados patológicos tras estimulación con ACTH exógena.

Sin embargo, el punto de corte entre la excreción de CLO normal y patológico está por definir. Sabemos que utilizando dosis inferiores a 1.200 µg/1,73 m<sup>2</sup>/día, la capacidad de respuesta suprarrenal está conservada cuando la excreción de CLO es superior a 30 nmol/m<sup>2</sup>/día. Por tanto, mientras no dispongamos de técnicas más sensibles y específicas para detectar disfunción del EHHS consideramos oportuno, en tratamientos prolongados con GCI, determinar secuencialmente CLO y capacidad de respuesta suprarrenal si la excreción de CLO es menor de 30 nmol/m<sup>2</sup>/día y antes de cirugía programada.

Otros efectos secundarios del tratamiento con GCI, por lo infrecuentes o inexistentes en niños, no los vamos a detallar (leucopenia, cataratas, manifestaciones cutáneas, hemorragias, psíquicas, etc.).

En resumen, cuando se plantea el riesgo de los glucocorticoides inhalados a largo plazo en el asma infantil, cabe adoptar dos posturas: a) la tradicional, clásica, heredada de un conocimiento basado en los efectos secundarios de la terapia con corticoides orales, extrapolando sus efectos secundarios a los GCI, y b) la lógica, basada en el conocimiento científico adquirido con más de 20 años de experiencia clínica.

De esta última se deriva una sorpresa agradable y chocante a la vez que transforma el mensaje negativo recibido sobre los corticoides en positivo: la gran eficacia de la terapia con GCI y la llamativamente escasa evidencia de efectos secundarios. Es decir, los muy escasos riesgos de una medicación presumiblemente de riesgo, sobre todo cuando se utilizan protocolos estandarizados y dosis correctas, controlando los posibles efectos secundarios clínica y analíticamente.

Y buscando la dosis mínima eficaz y sustituyendo los antiinflamatorios inhalados esteroides por los no esteroides cuando se alcanza la remisión clínica. Sin olvidar que aunque los glucocorticoides inhalados hayan marcado un antes y un después del tratamiento del niño asmático, el reto actual está en el tratamiento definitivo y no sintomático de esta enfermedad, tan angustiante para el enfermo, tan costosa para la sociedad y tan estimulante para el investigador. Todo ello en beneficio del niño asmático. Nuestro objetivo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cutz E, Levison H, Cooper DM. Ultrastructure of airway in children with asthma. *Histopathology* 1978; 2: 407-421.
2. Ferguson AC, Wong FWM. Bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children. Correlation with macrophages and eosinophils in bronchial lavage fluid. *Chest* 1989; 96: 988-991.
3. Leff AR, Hamann KJ, Wegner CD. Inflammation and cell-cell interactions in airway hyperresponsiveness. *Am J Physiol* 1991; 260: L189-L206.
4. Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 893-910.
5. Barnes PJ. Neuropeptides and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 28-32.
6. Munck A, Mendel DB, Smith LI, Orti E. Glucocorticoid receptors and actions. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: S2-S10.
7. Taylor IK, Shaw RJ. The mechanism of action of corticosteroids in asthma. *Respir Med* 1993; 87: 261-277.
8. Smith SF. A potential mechanism for some antiinflammatory effects of the glucocorticoid? [editorial]. *Respir Med* 1990; 84: 435-436.
9. Fraser CM, Venter JC. The synthesis of beta adrenergic receptors in cultured human lung cells: induction by glucocorticoids. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 94: 390-397.
10. Svedmyr N. Action of corticosteroids on beta-adrenergic receptors. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: S31-S38.
11. International consensus report on the diagnosis and management of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 Suppl: 1-72.
12. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education Program, Expert Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88 Suppl 2: 425-533.
13. Guidelines for the management of asthma in adults. 1-Chronic persistent asthma. Statement by the British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre, National Asthma Campaign. *BMJ* 1990; 301: 651-653.
14. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993; 48 Suppl: S1-S24.
15. Picado C, Benlloch E, Casan P, Duce F, Manresa F, Perpiñá M, Sanchís J. Recomendaciones para el tratamiento del asma en los adultos. *Arch Bronconeumol* 1993; 29 Suppl 2: 8-13.
16. International Paediatric Asthma Consensus Group. Asthma, a follow-up statement. *Arch Dis Child* 1992; 67: 240-248.
17. Godfrey S, König P. Treatment of childhood asthma for 13 months and longer with beclomethasone dipropionate aerosol. *Arch Dis Child* 1974; 49: 591-596.
18. Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ et al. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 547-554.





19. Varsano I, Volovitz B, Malik H, Amir Y. Safety of 1 year treatment with budesonide in young children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 914-920.
20. Gwynn CM, Morrison Smith J. A 1 year follow-up of children and adolescents receiving regular beclomethasone dipropionate. *Clin Allergy* 1974; 4: 325-330.
21. Ribeiro LB. A 12 months tolerance study with budesonide in asthmatic children. En: Godfrey S, editor. *Glucocorticosteroids in childhood asthma*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1987; 95-109.
22. Francis RS. Longterm beclomethasone dipropionate aerosol therapy in juvenile asthma. *Thorax* 1976; 31: 309-314.
23. Godfrey S, Balfour-Lynn L, Tooley M. A three to five-year follow-up of the use of aerosol steroid, beclomethasone dipropionate, in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 335-339.
24. Brown HM, Bhowmik M, Jackson FA, Thantrey N. Beclomethasone dipropionate aerosols in the treatment of asthma in childhood. *Practitioner* 1980; 224: 847-851.
25. Gleeson JGA, Price JF. Controlled trial of budesonide by the nebulizer in preschool children with asthma. *BMJ* 1988; 297: 163-166.
26. Benati D, Piacentini GL, Peroni DG, Sette L, Testi R, Boner AL et al. Changes in bronchial reactivity in asthmatic children after treatment with beclomethasone alone or in association with salbutamol. *J Asthma* 1989; 26: 359-364.
27. Kerrebijn KF, van Essen-Zandvliet EEM, Neijens HJ. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 653-659.
28. De Baets FM, Goeteyn M, Kerrebijn KF. The effect of two months of treatment with inhaled budesonide on bronchial responsiveness to histamine and house-dust mite antigen in asthmatic children. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 581-586.
29. Greenough A, Pool J, Gleeson JGA, Price JF. Effect of budesonide on pulmonary hyperinflation in young asthmatic children. *Thorax* 1988; 43: 937-938.
30. Waalkens HJ, Gerritsen J, Koëter GH, Kronwells FH, Van Aalderen WMC, Knol K et al. Budesonide and terbutaline alone in children with mild asthma: effects on bronchial hyperresponsiveness and diurnal variation in peak flow. *Thorax* 1991; 46: 499-503.
31. Bisgaard H, Munck SJ, Nielsen JP, Petersen W, Ohlsson SV. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet* 1990; 336: 649-651.
32. Noble V, Ruggins N, Everard ML, Milner AD. Inhaled budesonide for chronic wheezing under 18 months of age. *Arch Dis Child* 1992; 67: 285-288.
33. Karlberg J, Engstrom I, Karlberg P, Fryer JG. Analysis of linear growth using a mathematical model. From birth to three years. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 478-488.
34. Lew LQ, Sklar CA, Yoon DJ, David R. Adrenal androgens in children with short stature. *Horm Res* 1988; 29: 151-155.
35. Hindmarsh PC, Crowley S, Brook CGD. Effects of asthma and asthma treatment on children's growth. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 313-316.
36. Nassif E, Winberger M, Sherman P, Brown K. Extrapulmonary effects on maintenance corticosteroid therapy with alternate-day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 518-529.
37. Prahl P, Jensen T, Bjerregard-Andersen H. Adrenocortical function in children on high-dose steroid aerosol therapy. *Allergy* 1987; 42: 541-544.
38. Merkus JFM, van Essen-Zandvliet EEM, Duiverman EJ, van Houwelingen HC, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Long-term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. *Pediatrics* 1993; 91: 1.121-1.126.
39. Ninan T, Russell G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. *Arch Dis Child* 1992; 67: 703-705.
40. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986; 61: 1.049-1.055.
41. Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ* 1991; 303: 163-165.
42. Wolthers OD, Pedersen S. Short term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 1993; 68: 673-676.
43. Marshall W. Evaluation of growth rate in height over periods of less than one year. *Arch Dis Child* 1971; 46: 414-420.
44. Butler GE, McKie M, Ratcliffe SG. The cyclical nature of prepubertal growth. *Ann Hum Biol* 1990; 17: 177-198.
45. Mackenzie CA, Wales JKH. Knemometry and its practical application. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 321-325.
46. Preece MA. Measurement of the effects of drugs on growth. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 317-320.
47. Bueno M. Crecimiento y desarrollo humano. En: Bueno M, editor. *Crecimiento y desarrollo humanos y sus trastornos*. Madrid: Ediciones Ergon, 1993; 3-27.
48. Zeitlin SR, Crowley S, Hidmarsh PC, Brook CGD. Inhaled corticosteroids and growth. *Eur Respir Dis* 1993; 3: 333-397.
49. Toogood JH, Jennings B, Hodsman AB, Baskerville J, Fraher LJ. Effects of dose and dosing schedule of inhaled budesonide on bone turnover. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 572-580.
50. Sorva R, Turpeinen M, Juntunen-Backman K, Karonen SL, Sorva A. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 808-815.
51. Wolthers OD, Juul A, Hansen M, Müller J, Pedersen S. Growth factors and collagen markers in asthmatic children treated with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1993; 6 Supl 17: 261.
52. Agertoft L, Pedersen S. Bone densitometry in children treated for 3-6 years with high dose inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1993; 6 Supl 17: 261.
53. Baraldi E, Bollini MC, De Marchi AM, Guglielmi A, Zaccello F. Effect of beclomethasone (BDP) on bone mineral content assessed by dual energy X-ray absorptiometry in asthmatic children. *Eur Respir J* 1993; 6 Supl 17: 261s.
54. Turpeinen M, Sorva R, Juntunen-Backman K. Changes in carbohydrate and lipid metabolism in children with asthma inhaling budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 384-389.
55. Kruszynska YT, Greenstone M, Home PD, Cooke NJ. Effect of high dose inhaled beclomethasone dipropionate on carbohydrate and lipid metabolism in normal subjects. *Thorax* 1987; 42: 881-884.
56. Kerrebijn KF. Beclomethasone dipropionate in long-term treatment of asthma in children. *J Pediatr* 1976; 89: 821-826.
57. Meltzer EO, Jemo JP, Welch MJ, Orgel AE. Effect of dosing schedule on efficacy of beclomethasone dipropionate aerosol in chronic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 732-736.
58. Bhan GL, Gwynn CM, Morrison Smith J. Growth and adrenal function of children on prolonged beclomethasone dipropionate treatment. *Lancet* 1980; 1: 96-97.
59. Goldstein DE, Köenig P. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with asthma. *Pediatrics* 1983; 72: 60-64.
60. Wyatt R, Waschek J, Weinberger M, Sherman B. Effects of inhaled beclomethasone dipropionate and alternate-day prednisone on pituitary-adrenal function in children with chronic asthma. *N Engl J Med* 1978; 299: 1.387-1.392.
61. Nassif E, Weinberger M, Sherman B, Brown K. Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroid therapy with alternate-day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 518-529.
62. Vaz R, Senior B, Morris M, Binkiewicz A. Adrenal effects of beclomethasone inhalation therapy in asthmatic children. *J Pediatr* 1982; 100: 660-662.
63. Law CM, Marchant JL, Honour JW, Preece MA, Warner JO. Nocturnal adrenal suppression in asthmatic children taking inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1986; 1: 942-944.
64. Bisgaard H, Damkjaer-Nielsen MD, Andersen B, Andersen P, Foged N et al. Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate or budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1.088-1.095.
65. Pedersen S, Fuglsang G. Urine cortisol excretion in children treated with high doses of inhaled corticosteroids: a comparison of budesonide and beclomethasone. *Eur J Respir Dis* 1988; 1: 433-435.
66. González Pérez-Yarza E. Contribución al estudio de la función suprarrenal bajo terapia con corticoides inhalados en el asma infantil. Tesis. Universidad del País Vasco. Bilbao, 1994.
67. Brogden RN, McTavish D. Budesonida. Una revisión actualizada de sus propiedades farmacológicas y su eficacia terapéutica en asma y rinitis. *Drugs* (ed. esp.) 1992; 44: 376-402.