



Inhalación prolongada de budesonida en niños y respuesta suprarrenal

E.G. Pérez-Yarza, A. Garmendia, J. Mintegui, M.T. Callén, A. Garrido*, J.I. Empananza** y Y. Albisu***

Sección de Neumología Infantil. Unidad de Asma. * Servicio de Análisis Clínicos. ** Unidad de Investigación. *** Sección de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián.

Hemos valorado en 68 niños (edad media: 9 años) el efecto del tratamiento prolongado (media: 255 ± 117 días) con budesonida inhalada en aerosol y cámara espaciadora a dosis variables (media: $1,42 \text{ mg}/1,73 \text{ m}^2/\text{día}$) sobre la función suprarrenal, mediante el test de ACTH ($250 \mu\text{g i.v.}$) ampliado a aldosterona, con determinaciones basales de ACTH, actividad de renina plasmática, sodio y potasio. Los valores basales medios fueron: cortisol $313 \pm 138 \text{ nmol/l}$ y aldosterona $0,25 \pm 0,20 \text{ nmol/l}$. En 4 casos el cortisol basal fue inferior a 130 nmol/l . La respuesta obtenida tras administrar ACTH fue normal para la aldosterona y para el cortisol fue parcial en 2 casos. Concluimos que: a) la determinación de aldosterona no aporta datos significativos en el test de ACTH y que b) en el 4,4 % de los casos se observa alguna disfunción suprarrenal tras inhalación prolongada de budesonida en niños.

Arch Bronconeumol 1993; 29: 367-372

Introducción

Durante los últimos años, diversos consensos nacionales e internacionales han definido el asma como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas^{1,2} en la que participan numerosas células, incluyendo mastocitos y eosinófilos³. La inflamación constituye el núcleo central de la enfermedad⁴, y está presente incluso en pacientes con asma muy leve. De ahí que la terapia farmacológica de elección sea la antiinflamatoria⁵, y se instaure precozmente⁶.

Los antiinflamatorios esteroides (dipropionato de beclometasona [DPB] y budesonida [BDS]), por su mayor potencia y eficacia frente a los no esteroides (cromoglicato y nedocromil), están recomendados en el asma moderada y severa. Su efecto terapéutico es dependiente de la dosis y se utilizan a dosis variables para alcanzar, como respuesta, ausencia de clínica y

Prolonged inhalation of budesonide and suprarrenal response in children

We evaluated the effect of long-term treatment ($255 \pm$ days) with budesonide aerosol inhaled from a spacer device by 68 children (mean age 9 yr) receiving variable doses (mean: $1.42 \text{ mg}/1.73 \text{ m}^2/\text{day}$). The effect on suprarrenal function was assessed by ACTH test including aldosterone activity, basal ACTH levels and blood renin, sodium and potassium levels. Basal values were cortisol $313 \pm 138 \text{ nmol/L}$ and aldosterone $0.25 \pm 0.20 \text{ nmol/L}$. Basal cortisol was under 130 nmol/l in 4 cases. The response to ACTH injection was normal for aldosterone and partial for cortisol in 2 cases. We conclude that a) measurement of aldosterone does not add significant information to the ACTH test and b) suprarrenal dysfunction after prolonged inhalation of budesonide by children is found in 4.4 % of patients.

variabilidad del ápice de flujo (PEF) menor al 20 %. En la mayoría de las ocasiones se puede controlar la enfermedad⁷ sin efectos sistémicos reseñables⁸⁻¹⁰, excluyendo la supresión suprarrenal que se ha comunicado en algunos pacientes¹¹, mientras otros autores comunican lo contrario¹². Hasta la actualidad se mantiene la duda sobre la bondad del tratamiento con esteroides inhalados a dosis medias y altas en niños.

Debido a estas discrepancias observadas, hemos estudiado la respuesta suprarrenal en niños bajo tratamiento con corticoides inhalados en períodos prolongados de tiempo, con el fin de objetivar anomalías en la respuesta suprarrenal, tanto a nivel del cortisol como de la aldosterona.

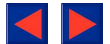
Material y métodos

Pacientes

Muestra constituida por 68 niños, 40 varones y 28 niñas de edad media 9 años (rango: 11 meses-15 años) (tabla I), diagnosticados de asma¹³ y controlados periódicamente en la consulta externa de la sección de neumología infantil.

Correspondencia: Dr. E.G. Pérez-Yarza.
Sección de Neumología Infantil. Planta 0.
Apartado de Correos 477. 20080 San Sebastián.

Recibido el 22-10-92; aceptado para su publicación el 27-1-93.



Medicación

Durante un período de tiempo medio de 255 ± 117 días (rango: 2,3-17,7 meses) todos los pacientes recibieron de forma ininterrumpida tratamiento con corticoides inhalados (budesonida), administrados mediante aerosol y cámara espaciadora de 750 ml con válvula unidireccional (Nebuhaler®), con aspiración directa de la boquilla en mayores de 4-6 años y mediante mascarilla tipo ambú en los de menor edad.

Para lograr una dosis-respuesta correcta, definida por ausencia de clínica y variabilidad del PEF inferior al 20 %, las dosis empleadas han variado entre 100-900 $\mu\text{g}/12$ horas (tabla II), equivalentes a $0,84 \pm 0,23$ mg/día, $0,82 \pm 0,23$ mg/m²/día y 1,42 mg/1,73 m²/día.

No tomaron ningún otro tratamiento de base a excepción de nedocromil en algunos casos. La medicación beta₂-agonista inhalada se prescribió a demanda, según las instrucciones orales y escritas que recibieron. Las crisis agudas fueron tratadas con beta₂-agonistas inhalados y prednisona oral en tanda de 7 días; ningún paciente recibió más del equivalente a dos tandas anuales.

Determinaciones hormonales

La cuantificación de cortisol y de aldosterona en muestras de suero se realizó mediante radioinmunoanálisis directo utilizando los kits comerciales Coat-a-Count-Cortisol (DPC®) y Aldosterona Maia (Biodata®), respectivamente. La actividad de renina plasmática (ARP) se midió en muestras de plasma-EDTA recogidas en baño de hielo y conservadas a -40 °C hasta su análisis; el método utilizado fue un RIA directo de angiotensina I generada en tampón fosfato (Gamma-Coat™ ¹²⁵I PRA, Instar®).

La ACTH se cuantificó en plasma-EDTA mediante un análisis inmunorradiométrico de alta sensibilidad (3 pg/ml) utilizando el sistema Allegro HS-ACTH (Nichols Institute®).

Todas las técnicas anteriores se sometieron a un control de calidad interno y externo, con el que se obtuvieron unos coeficientes de variación inter e intradía inferiores a un 10 % en tres niveles de concentración.

Test de ACTH

Para valorar la reserva suprarrenal se utilizó el test de ACTH realizado entre las 8,00 y 9,00 horas por la misma persona (fig. 1). El paciente permaneció en cama en decúbito supino a lo largo de toda la prueba. Previo reposo de 30 minutos para obtención de muestras basales de cortisol, aldosterona, ACTH, ARP, sodio y potasio se administró 250 μg de ACTH (Synacthen®) intravenosos en bolo con determinaciones posteriores de cortisol y aldosterona a los 30 y 60 minutos.

El valor basal de ARP, sodio y potasio se utilizó para confirmar que la respuesta de la aldosterona era secundaria exclusivamente a la ACTH inyectada.

Se ha considerado como cifra basal normal para el cortisol 130 nmol/l y como respuesta normal la elevación en más de 190 nmol/l o el alcanzar un pico máximo superior a 500 nmol/l¹⁴. Para la aldosterona, una elevación de al menos tres veces su valor basal.

Análisis estadístico

Se recogieron los datos en una base creada a su efecto en DBase IV® y exportados para su análisis al paquete Systat®.

TABLA I
Datos antropométricos

	Media	Mín	Máx	DE
Edad (años)	9	0,9	15	3,17
Peso (kg)	31,2	9	74	11,69
Talla (cm)	130	73	166	17,29
SC (m ²)	1,05	0,40	1,76	0,26

TABLA II
Resultados basales de ARP y ACTH

Caso (número)	ARP ($\mu\text{g}/\text{l/h}$)	ACTH (pmol/l)	Caso (número)	ARP ($\mu\text{g}/\text{l/h}$)	ACTH (pmol/l)
1	0,44	3,94	35	0,96	11,56
2	1,48	5,46	36	0,80	4,12
3	0,22	7,13	37	1,40	3,48
4	0,59	3,15	38	0,43	6,58
5	1,60	3,61	39	3,10	9,12
6	3,70	3,83	40	1,50	3,74
7	2,09	3,39	41	3,40	5,66
8	0,81	7,53	42	1,80	2,18
9	0,55	3,28	43	1,30	3,48
10	0,44	3,13	44	3,90	3,94
11	1,40	8,21	45	0,88	9,20
12	1,55	6,21	46	1,20	3,66
13	1,40	3,37	47	2,80	2,69
14	6,40	3,93	48	0,29	1,85
15	3,70	3,55	49	1,70	3,26
16	1,85	2,44	50	0,49	8,87
17	0,01	4,84	51	0,67	9,03
18	0,51	6,50	52	2,10	4,47
19	1,99	4,76	53	1,30	4,36
20	1,00	5,44	54	1,15	5,09
21	0,66	4,43	55	0,65	3,19
22	0,88	3,52	56	2,20	3,88
23	0,51	3,10	57	3,60	2,36
24	4,90	0,99	58	2,31	6,28
25	0,30	1,61	59	0,55	12
26	0,70	4,56	60	1,57	13,72
27	1,10	4,21	61	1,40	3,25
28	1,70	2,95	62	1,50	9,88
29	0,70	3,44	63		2,20
30	0,89	3,06	64	0,51	3,47
31	1,03	2,07	65	1,40	3,45
32	0,50	3,63	66	0,29	4,11
33	2,44	3,46	67	1,20	3,23
34	1,50	8,74	68	3,50	17,17

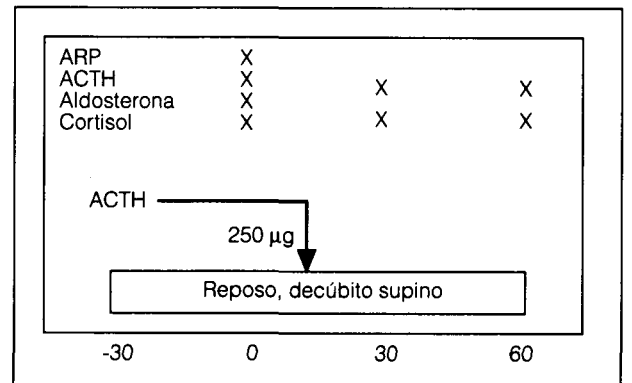


Fig. 1. Test corto de ACTH ampliado a aldosterona: en el eje de abscisas, tiempo en minutos.



TABLA III
Test de ACTH: resultados de cortisol y aldosterona basales y tras estimulación

Caso número	Cortisol (nmol/l)			Aldosterona (nmol/l)		
	Basal	30 min	60 min	Basal	30 min	60 min
1	146	389	494	0,07	1,11	0,70
2	471	656	604	0,41	3,50	1,02
3	242	524	604	0,21	1,39	1,92
4	469	891	1.079	0,10	1,22	0,80
5	267	535	670	0,49	3,03	2,03
6	491	803	977	0,28	1,41	1,11
7	709	833	1.090	0,35	2,07	1,49
8	333	582	734	0,23	2,06	1,42
9	256	673	781	0,12	0,79	0,65
10	444	899	905	0,32	1,20	
11	245	521	651	0,71	1,86	1,19
12	292	441	505	0,07	1,20	0,47
13	361	563	678	0,13	0,71	0,45
14	328	654	1.095	0,40	3,69	2,29
15	240	554	712	0,25	2,04	1,33
16	491	988	1.380	0,09	0,74	0,40
17	347	571	695	1,05	1,03	1,05
18	328	626	670	0,26	1,47	0,79
19	262	452	640	0,91	2,73	2,67
20	295	844	996	0,30	2,60	2,11
21	745	910	990	0,24	2,44	1,25
22	322	855	897	0,10	1,50	0,81
23	195	535	598	0,07	0,67	0,39
24	115	695	833	0,07	1,01	0,83
25	389	750	941	0,07	1,40	0,98
26	168	720	899	0,07	1,17	0,52
27	212	654	971	0,47	1,31	1,53
28	195	794	883	0,18	2,17	1,55
29	317	623	756	0,26	2,08	1,44
30	223	640	703	0,05	1,10	0,89
31	253	612	684	0,14	1,93	1,14
32	237	662	723	0,14	2,02	1,59
33	193	449	723	0,56	2,83	1,35
34	645	803	1.018	0,19	1,51	1,11
35	234	571	673	0,11	0,94	0,67
36	162	684	648	0,22	1,63	0,97
37	251	579	709	0,20	1,51	1,25
38	408	670	839	0,15	1,36	0,85
39	320	783	899	0,37	1,44	1,39
40	281	574	687	0,07	0,89	0,56
41	298	725	866	0,80	4,10	4,50
42	193	709	734	0,10	1,86	1,39
43	339	712	872	0,14	1,02	0,65
44	295	759	899	0,18	2,59	1,71
45	149	510	568	0,07	0,74	0,49
46	118	637	703	0,37	1,72	0,41
47	546	761	988	0,22	1,73	0,75
48	281	582	723	0,15	1,12	0,98
49	215	587	800	0,41	1,15	0,78
50	347	731	921	0,14	1,61	1,21
51	367	601	645	0,51	1,09	0,71
52	171	604	792	0,19	2,12	2,04
53	264	673	808	0,18	1,20	0,72
54	333	759	714	0,19	1,62	1,07
55	157	670	772	0,09	1,34	0,86
56	168	637	797	0,25	2,23	1,52
57	273	725	761	0,09	1,75	1,22
58	320	540	736	0,21	0,83	0,66
59	549	687	714	0,35	1,21	1,20
60	527	698	941	0,27	1,60	1,13
61	303	643	792	0,47	3,38	2,05
62	215	703	974	0,27	2,13	1,10
63	320	714	767	0,42	2,06	5,13
64	99	411	477	0,06	1,03	1,10
65	107	425	449	0,24	1,86	1,56
66	380	552	673	0,29	1,91	1,05
67	270	604	717	0,11	1,49	1,34
68	292	358	425	0,99	4,49	3,51

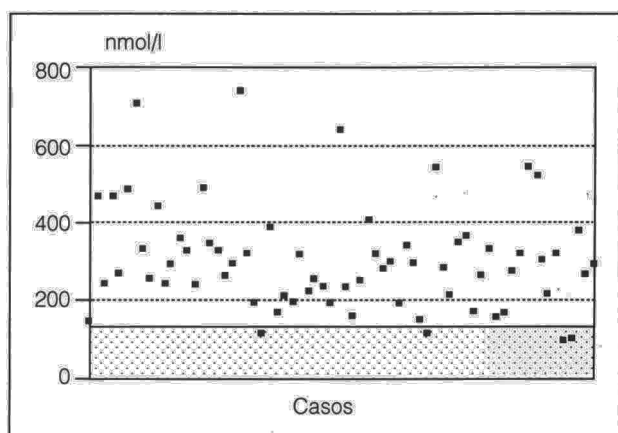


Fig. 2. Cifras de cortisol basal. El trazado entre 0 y 130 nmol/l representa el área de resultados inferiores a la normalidad.

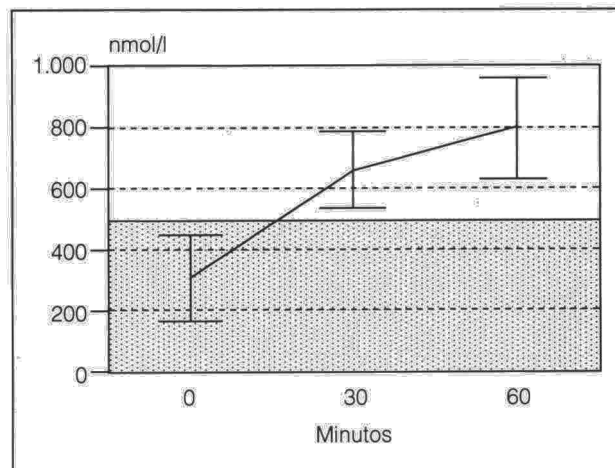


Fig. 3. Respuesta del cortisol (media \pm DE) a los 30 y 60 minutos. El sector superior a 500 nmol/l representa la respuesta normal.

Se estudiaron las relaciones entre cortisol y dosis media, dosis acumulada y tiempo, mediante análisis de regresión lineal. Se ha comparado la dosis media y la dosis acumulada entre los grupos definidos normal y anormal según el cortisol basal, mediante el test de Mann-Whitney. El nivel de significación se establece en el 5 %.

Resultados

Los resultados obtenidos, expresados en valores medios \pm 1 DE, han sido los siguientes:

1. ARP $1,52 \pm 1,23$ μ g/l/h (rango: 0,01-6,40) (tabla II).

2. ACTH $4,82 \pm 2,66$ pmol/l (rango: 0,99-17,17) (tabla II).

3. Cortisol y aldosterona basal (tablas III y IV).

El valor medio de cortisol basal (fig. 2) ha sido de 313 ± 138 nmol/l (rango: 99-745), con 4 pacientes (5,8 %) con menos de 130 nmol/l, límite inferior de la normalidad para la mayoría de los autores¹⁴. Si consideramos como límite 165 nmol/l¹⁵, 7 casos estaban por debajo de este límite. Sin embargo, si el límite lo establecemos en 110 nmol/l⁹, 2 casos (2/68) presentaban cortisol basal bajo.

Ninguno de los casos por debajo de cualquiera de los tres niveles (165-130-110 nmol/l) pudieron correlacionarse con la dosis media, dosis total acumulada ni duración del tratamiento.

No ha habido diferencias ($p < 0,05$), respecto al cortisol basal, entre los que recibieron dosis mayores o menores a 800 μ g/día.

Para la aldosterona basal el valor medio ha sido $0,25 \pm 0,20$ nmol/l (rango: 0,05-1,04), cifras normales para nuestro laboratorio.

4. Test de ACTH (tabla III).

Cortisol (fig. 3). A los 30 minutos de administrar ACTH, todos los casos (68/68) respondieron con un ascenso del cortisol superior a 190 nmol/l¹⁵, incluyendo los 7 pacientes con valores de cortisol basal inferior a 165 nmol/l. De estos, cuatro (4/7) superaron 500 nmol/l a los 30 minutos de la estimulación con tetracosactrin.

Algunos autores consideran como respuesta anormal cuando no se alcanza a los 30 minutos 500 nmol/l¹⁶: sólo 4 casos (4/68) tuvieron respuestas inferiores, correspondiendo dos de ellos al grupo de cortisol basal inferior a 165 nmol/l (2/7).

A los 60 minutos 2 pacientes (2/68) no alcanzaron 500 nmol/l, considerado por Varsano et al⁹ como el dintel de respuesta normal.

En resumen, la intensidad de la respuesta ha sido normal en todos los pacientes y la magnitud de la respuesta por debajo de la normalidad en dos ocasiones.

Aldosterona (fig. 4). Triplicaron su cifra basal tras estimulación con ACTH 64 pacientes. En 4 casos, todos con valores basales de aldosterona en los límites superiores de normalidad, no se alcanzó este nivel.

Discusión

El papel del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) es regular la producción de cortisol por la corteza adrenal bien en situación de homeostasis o de estrés. El hipotálamo libera corticoliberina (CRH) que actúa sobre la hipófisis estimulando la producción de ACTH. La ACTH activa la génesis de los esteroides

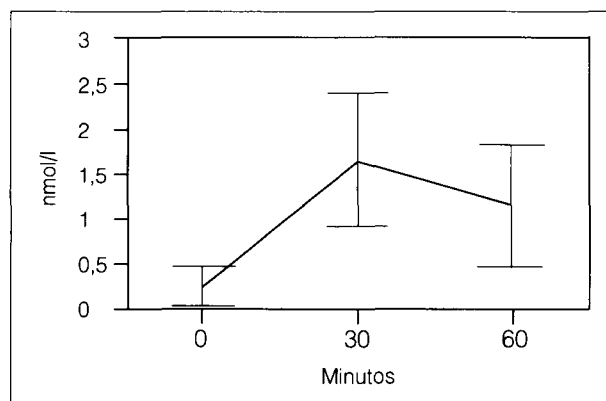


Fig. 4. Aldosterona basal ($0,25 \pm 0,20$ nmol/l) y respuesta a la administración de ACTH 30 minutos ($1,65 \pm 0,74$ nmol/l) y 60 minutos después ($1,14 \pm 0,67$ nmol/l).



suprarrenales y mantiene el trofismo de la glándula (con niveles elevados de ACTH, hipertrofia; con niveles bajos, atrofia). Existen tres mecanismos de regulación del sistema: ritmo circadiano, en respuesta al estrés (emocional, trauma o metabólico) y de *feed-back* negativo del nivel de la ACTH a los cambios del cortisol plasmático.

El mecanismo en sí del *feed-back* responde a la exposición a corticoides y su efecto sobre CRH y ACTH conduce a una disminución de la actividad funcional de la glándula suprarrenal. La capacidad de respuesta del eje puede explorarse mediante diversos tests, como son el ritmo diurno de cortisol plasmático, la respuesta a la hipoglucemia, metopirona y el efecto directo de la ACTH sobre la suprarrenal, entre otros. Este último mide estrictamente la respuesta a la ACTH y diversos autores no lo consideran como un test del eje¹⁷, pero sin embargo muestra una muy buena correlación con tests específicos (hipoglucemia)¹⁸.

Diversos estudios con DPB inhalado muestran que no hay alteraciones en el eje HHS con dosis bajas (< 400 µg/día)¹⁹, pero que sí hay pacientes que presentan supresión de la función con dosis mayores (> 400 µg/día)²⁰. Los hallazgos de otros autores²¹ estudiando la excreción de cortisol en tratamientos prolongados en niños con DPB, llevan a la recomendación de realizar estudios de la función suprarrenal (cortisol integrado) cuando las dosis son superiores a 400 µg/m²/día (460 µg/m²/día u 800 µg/1,73 m²/día), a pesar de que la estimulación con ACTH sea normal por debajo de 2.000 µg/1,73 m²/día¹⁴. Por el contrario, Phillip et al²² han encontrado alteraciones en la concentración integrada de cortisol plasmático, a dosis menores (entre 250-400 µg/día). En estos estudios no se ha podido correlacionar la excreción subnormal de cortisol con la duración del tratamiento¹⁵.

La budesonida es un corticoide no halogenado, con alta afinidad por el receptor glucocorticoide, potente actividad tópica antiinflamatoria, amplio volumen de distribución y baja biodisponibilidad; no se metaboliza en el pulmón o en el suero y es biotransformado más rápidamente que DPB después de su absorción^{23, 24}. Tiene una actividad sistémica glucocorticoide menor que el DPB cuando se utiliza a dosis > 800 µg/día, con la misma eficacia²⁵, aunque los requerimientos de dosis tan elevadas para lograr una respuesta adecuada son infrecuentes en niños. Su beneficioso efecto como tratamiento del asma en el niño está ampliamente documentado²⁶.

En nuestra serie en la que hemos utilizado budesonida como corticoide inhalado, si aplicamos los criterios de Greig et al²⁷ para catalogar la función suprarrenal como subnormal, 3 pacientes (4,4 %) han cumplido con dos de dichos criterios, es decir, cifras de cortisol basal inferiores a 165 nmol/l junto con respuesta suprarrenal a ACTH inferior a 500 nmol/l. En estos casos no hemos encontrado relación con la dosis administrada ni con la duración del tratamiento.

Nuestros hallazgos confirman lo expuesto por Kreberijn en 1990²⁸, al afirmar que los corticoides inha-

lados pueden inducir una discreta supresión de la producción de esteroides suprarrenales, cuando se administran a altas dosis (superiores a 2.000 µg/1,73 m²/día). No obstante, una hiporrespuesta en el test de ACTH sugiere una grave disfunción adrenal y un inaceptable efecto adverso de la medicación.

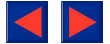
En nuestro estudio, la valoración de la aldosterona en el test de ACTH no ha servido para objetivar alteraciones en estos niños. Hecho ya presumible, por actuar sobre la zona glomerulosa productora de aldosterona otros mecanismos capaces de mantener su actividad (niveles plasmáticos de renina, sodio y potasio) aun en situaciones de déficit endógeno de ACTH.

La significación y el grado de importancia clínica de la disfunción suprarrenal que puede observarse en estos pacientes deberá aclararse en el futuro²⁹. Mientras tanto, Kamada et al³⁰ recomiendan que se realice una monitorización apropiada de estos niños, consistente en:

1. Cada 12 meses, en pacientes que reciban dosis bajas, cortisol plasmático matinal y/o cortisol en orina de 24 horas.
 2. Cada 6 meses, en pacientes que reciban altas dosis (2.000 µg/día), cortisol basal y estimulación con ACTH.
 3. Estudiar la función suprarrenal, con independencia de las dosis, cuando haya indicación de cirugía.
 4. Función suprarrenal y estimulación con ACTH antes de cirugía mayor.
 5. Monitorizar el crecimiento durante todo el período de tratamiento.
 6. Examen oftalmológico anual para detección de cataratas.
- Todo ello con la esperanza de lograr un tratamiento más eficaz y más seguro del asma en el niño.

BIBLIOGRAFÍA

1. British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre, National Asthma Campaign. Guidelines for management of asthma in adults: I-chronic persistent asthma. Br Med J 1990; 301:651-654.
2. Sheffer AL. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. J Allergy Clin Immunol 1991; 88 (supl.):425-533.
3. NHLBI, National Institutes of Health. International Consensus Report on the Diagnosis and Treatment of Asthma. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Publication N.º 92-3091, 1992.
4. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CRW, Twentyman OP, Howarth PH, Holgate ST. Mucosal inflammation in asthma. State of art. Am Rev Respir Dis 1990; 142:434-457.
5. Cockcroft DW. Therapy for airway inflammation in asthma. J Allergy Clin Immunol 1991; 87:914-919.
6. Kay AB. Agentes antiinflamatorios en el tratamiento del asma bronquial. En: Kay Ab, ed. Alergia y asma. Barcelona, Ed. Mayo S.A., 1991; 159-179.
7. Bel EH, Timmers MC, Zwinderman AH, Dijkman JH, Sterk PJ. The effect of inhaled corticosteroids on the maximal degree of airway narrowing to methacholine in asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 1991; 143:109-113.
8. Morrow Brown H, Storey G. Beclomethasone dipropionate aerosol in longterm treatment of perennial and seasonal asthma in children and adults: a report of five-and-half years experience in 600 asthmatic patients. Br J Clin Pharmacol 1977; 4:259S-267S.



9. Varsano I, Volovitz B, Malik H, Amir Y. Safety of 1 year of treatment with budesonide in young children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:914-920.
10. Freigang B, Ashford DR. Adrenal cortical function after long-term beclomethasone aerosol therapy in early childhood. *Ann Allergy* 1990; 64:342-344.
11. 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.
12. Goldstein DE, Köning P. Effect on inhaled beclomethasone dipropionate on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with asthma. *Pediatrics* 1983; 72:60-64.
13. Warner JO. Asthma: a follow up statement from an international paediatric asthma consensus group. *Arch Dis Child* 1992; 67:240-248.
14. Prah P, Jensen T, Bjerregaard-Andersen H. Adrenocortical function in children on high-dose steroid aerosol therapy. *Allergy* 1987; 42:541-544.
15. Smith MJ, Hodson ME. Effects of long term inhaled high dose beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Thorax* 1983; 38:676-681.
16. Lindholm J, Kehler H, Blichert-Toft M, Dinesen B, Rùshede J. Reliability of the 30 minutes ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:272-274.
17. Kehlet H, Binder C. Value of an ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in glucocorticoid-treated patients. *Br Med J* 1973; 2:147.
18. Lindholm J, Kehlet H. Re-evaluation of the clinical value of the 30 min ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Clin Endocrinol* 1987; 26:53.
19. Springer C, Avital A, Maayan CH, Rosler A, Godfrey S. Comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate for treatment of asthma. *Arch Dis Child* 1987; 62:815-819.
20. Law CM, Preece MA, Warner JO. Nocturnal adrenal suppression in children inhaling beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1987; 1:1.321.
21. Priftis K, Milner AD, Conway E, Honour JW. Adrenal function in asthma. *Arch Dis Child* 1990; 65:838-840.
22. Phillip M, Aviram M, Leiberman E, Zadik Z, Gita Y, Levy J, Tal E. Integrated plasma cortisol concentration in children with asthma receiving long-term inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonol* 1992; 12:84-89.
23. Johansson S-A, Andersson KE, Brattsand R, Gruvstad E, Hedner P. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide and beclomethasone dipropionate in man. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (supl. 122):74-82.
24. Ryrfeld A, Andersson P, Edsbacker S, Tonnesson M, Davies D, Pauwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide: a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (supl. 122):86-95.
25. Pedersen S, Fuglsang G. Urine cortisol excretion in children treated with high doses of inhaled corticosteroids: a comparison of budesonide and beclomethasone. *Eur Respir J* 1988; 1: 433-435.
26. Van Essen-Zandvliet EE, Hughes M, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF, and The Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:547-554.
27. Greig WR, Maxwell JD, Boyle JA, Lindsay RM, Browning MCK. Criteria for distinguishing normal from subnormal adrenocortical function using the Synacthen test. *Postgrad Med J* 1969; 45:307-313.
28. Kerrebijn KF. Use of topical corticosteroids in the treatment of childhood asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:S77-S81.
29. Murphy S, Kelly HW. Evolution of therapy for childhood asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:544-546.
30. Kamada AK, Parks DP, Szefer SJ. Inhaled glucocorticoid therapy in children: how much is safe? *Pediatr Pulmonol* 1992; 12:71-72.