

## Revisión

# Efecto de los corticoides inhalados sobre el crecimiento y el metabolismo calcio/fósforo

L.M. RODRÍGUEZ

Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital de León

### INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides (GC) ocupan un lugar preferente en el manejo de diversas enfermedades, porque su rendimiento terapéutico es muy elevado, pero, con frecuencia, su utilización en la clínica se acompaña de consecuencias no deseadas que, en ocasiones, son graves.

Cuando se indica la administración de GC por vía sistémica (oral o parenteral) son conocidos los numerosos efectos secundarios que pueden provocar en el paciente<sup>(1)</sup> (Tabla I). Sin embargo, cuando se elige, para el tratamiento de determinadas patologías, su aplicación tópica, se suele considerar que la mayoría de esos efectos no se presentan o lo hacen con muy poca intensidad.

Así sucede con la administración de glucocorticoides por vía inhalatoria (GCI) para el tratamiento del asma. Incluso, la literatura que la industria farmacéutica incluye con estos preparados cuando se ponen a la venta presta poca atención a algunos efectos secundarios que se mencionan de forma destacada en los preparados previstos para administrar por vía sistémica.

Cuando se utiliza la vía inhalatoria, sólo se consigue el depósito pulmonar de, aproximadamente, el 20% de la dosis de GC utilizada. Del 80% restante, una parte variable se deglute (Fig. 1), existiendo, en cualquier caso, disponibilidad sistémica de una fracción del fármaco<sup>(2)</sup>.

Aunque los estudios al respecto son contradictorios, con el paso del tiempo se van acumulando evidencias que permiten afirmar que los GCI pueden no ser inocuos, y que algunos de los efectos secundarios atribuidos tradicional-

**TABLA I. EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES**

<b>Metabólicos</b>	Retraso en la cicatrización de las heridas
Obesidad central	Adelgazamiento de la piel
Intolerancia a la glucosa	<b>Oculares</b>
Coma hiperosmolar	Cataratas subcapsulares posteriores
<b>Endocrinos</b>	Glaucoma
Supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal	<b>Sistema nervioso central</b>
Retraso del crecimiento	Alteraciones psiquiátricas
Alteración del metabolismo calcio/fósforo	Pseudotumor cerebral
Irregularidades menstruales	<b>Cardiovasculares y renales</b>
<b>Musculoesqueléticos</b>	Retención de sodio y agua
Osteoporosis	Alcalosis hipocalémica
Necrosis avascular	Hipertensión arterial
Miopatía	<b>Gastrointestinales</b>
<b>Cutáneos</b>	Úlcera péptica
Púrpura	Pancreatitis
Estrías	Perforación intestinal
Acné	<b>Disminución de la respuesta inmune</b>
Hirsutismo	Infecciones por bacterias, virus, hongos y parásitos

mente de forma exclusiva a los corticoides administrados por vía general, deben ser tenidos en cuenta cuando se decida su indicación en niños asmáticos<sup>(3)</sup>. La FDA americana ha cambiado recientemente la clasificación de riesgo de los GCI basándose en las informaciones disponibles actualmente sobre sus efectos en el crecimiento, y no parece muy lejano el momento en el que algunos de sus riesgos deban ser

Correspondencia: L.M. Rodríguez. Hospital de León. Unidad Nefrología Pediátrica. C/ Altos de Nava, s/n. 24071 León.  
Recibido: Octubre 1999 Aceptado: Noviembre 1999

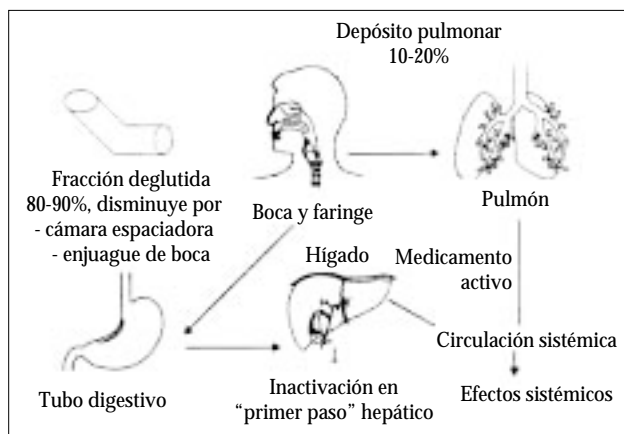


Figura 1. Farmacología de los corticoides inhalados

mencionados expresamente en la literatura comercial de estos fármacos.

En el presente trabajo nos limitaremos a revisar los conocimientos actuales sobre los efectos que los GCI pueden tener sobre el crecimiento y el metabolismo óseo, aportando algunas experiencias propias al respecto.

El retraso en el crecimiento y los trastornos en la mineralización ósea pueden pasar desapercibidos si no se sospechan, porque no se conoce que es posible su presentación durante la utilización de un fármaco. La talla baja sólo puede ser evitada detectando el retraso del crecimiento durante la infancia y tomando, entonces, las medidas adecuadas para su corrección. Los trastornos en el metabolismo calcio/fósforo y en la mineralización ósea pueden originarse en procesos o actuaciones que tienen lugar durante los primeros años de la vida, pero no manifestarse clínicamente hasta edades avanzadas (osteoporosis).

Una de las finalidades que tiene la pediatría es conseguir adultos sanos, por eso, debe prestar atención especial al tratamiento de procesos que sólo pueden ser corregidos durante el desarrollo, y evitar la generación de problemas que se manifiesten de forma tardía.

## CORTICOIDES INHALADOS Y CRECIMIENTO

Para valorar la repercusión que tiene sobre el crecimiento la administración de GCI, deben tenerse en cuenta una serie de circunstancias:

TABLA II. PREPARADO DISPONIBLE DE CORTICOIDES POR VÍA INHALATORIA Y DOSIS POR APLICACIÓN (µg)

	Spray nasal	Aerosol presurizado	Polvo seco
Beclometasona	50	50,100,250	
Budesonida	100	50,200	200,400
Fluticasona	50	50,250	100,500
Triamcinolona	55		

## Factores distintos a los corticoides pueden afectar al crecimiento de los niños asmáticos

- *La severidad del asma:* el asma por sí misma, como otras enfermedades crónicas, puede retrasar el crecimiento<sup>(4)</sup>. Este retraso será tanto más importante cuanto más severa sea el asma, y puede presentarse aunque los pacientes no reciban tratamiento con corticoides. Es, por tanto, difícil separar la parte del problema debida al tratamiento de la causada por la propia enfermedad.

- *El retraso en la pubertad:* es frecuente que exista en pacientes asmáticos, especialmente en los varones, y es independiente de la corticoterapia. Puede confundirse el enlentecimiento prepuberal del crecimiento con un fenómeno iatrogénico<sup>(4)</sup>.

## Diferentes factores influyen en el efecto sistémico de los GCI

- La interposición de una cámara espaciadora disminuye notablemente la deposición orofaríngea del fármaco<sup>(2)</sup> (80% con aerosol solo y 20% con cámara).

- El enjuague de la boca después de la administración del fármaco disminuye, a su vez, su fracción deglutida de forma importante.

- Son varias las moléculas disponibles para el tratamiento por vía inhalatoria de pacientes asmáticos<sup>(1)</sup> (Tabla II), cada una de ellas con distintas biodisponibilidad y potencia antiinflamatoria.

## El método de valoración del crecimiento

- *Medición de la talla:* permite el seguimiento del crecimiento lineal. La técnica de medición debe ser extremadamente rigurosa. Los resultados suelen expresarse como z

score (score de la desviación estándar): talla del paciente-talla media para edad y sexo/valor de la desviación estándar.

- *Medición de la velocidad de crecimiento*: debe tenerse en cuenta que existen variaciones estacionales para el crecimiento<sup>(4)</sup> (mayor crecimiento en verano), por lo que el crecimiento debe ser largo (igual o superior a un año).

- *Knemometría*: medición precisa de la longitud de la pierna (desde la parte superior de la rodilla a la planta del pie en el eje del paciente). Es útil para apreciar variaciones de longitud en espacios cortos de tiempo (días o semanas), pero se correlaciona mal con el seguimiento a largo plazo. No sirve para controlar el crecimiento en la práctica diaria, aunque sí para valorar el efecto sistémico de la administración de un fármaco<sup>(4)</sup>.

- *Marcadores bioquímicos de crecimiento*: niveles de GH, somatomedina-1 o IGFBP-3. El valor predictivo de sus variaciones sobre la evolución del crecimiento es poco conocido. Los GCI, a dosis moderadas, no parecen tener influencia sobre ellos.

### Los estudios son difíciles de interpretar y de comparar

Las diferencias metodológicas explican, en gran parte, la disparidad de los resultados de los estudios que evalúan el crecimiento de los niños asmáticos tratados con GCI:

- La forma de administración difiere (aerosol con o sin cámara, polvo seco, nebulización).

- No hay en todos los casos la misma adecuación entre la posología del fármaco y la severidad del asma.

- Ciertos niños reciben también corticoterapia por vía general.

- La observancia terapéutica es, a menudo, mal evaluada.

- La metodología de valoración del crecimiento es variada.

Repasaremos a continuación algunas de las conclusiones obtenidas de los distintos estudios sobre crecimiento y GCI que hemos podido revisar:

Los GCI tienen un efecto frenador del crecimiento dosis dependiente, que puede comenzar a observarse, incluso, a dosis moderadas<sup>(5)</sup> (400 µg/día de budesonida o fluticasona).

Los resultados más alarmistas obtenidos en estudios realizados a corto plazo (generalmente con knemometría) no se confirman en estudios prolongados de crecimiento lineal, cuando se realizan en pacientes tratados con dosis mode-

radas de GCI (<600 µg/día de budesonida)<sup>(6)</sup>. Sin embargo, un reducido grupo de estudios ponen en evidencia un enlentecimiento del crecimiento no dependiente de la dosis y observable incluso a dosis moderadas<sup>(7)</sup>.

A dosis similares la budesonida y la fluticasona parecen tener los mismos efectos sobre el crecimiento, aunque algún estudio señala que para obtener un buen control clínico de los pacientes asmáticos se precisa menos dosis de fluticasona que de budesonida, lo que minimizaría sus efectos sobre el crecimiento<sup>(8)</sup>.

En cualquier caso, el seguimiento de su curva de crecimiento es imprescindible en todos los niños asmáticos, sea la que sea la dosis de GCI que reciban, descansando la prevención de sus efectos indeseados sobre la talla en<sup>(3,4)</sup>:

- La búsqueda sistemática de la dosis mínima que controla la crisis asmática, adaptando en cada momento dicha dosis al estado clínico del niño.

- La disminución del depósito orofaríngeo y de la absorción gastrointestinal del fármaco mediante la utilización de cámaras y el enjuague de la boca después de su aplicación.

- Estar seguro de la adecuación del paciente al tratamiento y de que la administración del fármaco es correcta antes de decidir el aumento de la dosis por una mala respuesta clínica.

- Privilegiar las asociaciones terapéuticas (cromonas, antileucotrienos, broncodilatadores de acción retardada) cuando se necesitan dosis elevadas de GCI para el control clínico de los pacientes.

### CORTICOIDES INHALADOS, METABOLISMO CALCIO/FÓSFORO Y METABOLISMO ÓSEO

La escasez de masa ósea implica el debilitamiento de los huesos y la aparición de fracturas siguiendo a traumatismos banales (osteoporosis). Podemos encontrarnos ante esta situación cuando existe un depósito deficiente de hueso en el esqueleto durante el crecimiento o cuando, posteriormente, el ritmo de pérdida de tejido óseo es excesivo<sup>(9)</sup>.

### Formación y metabolismo de los huesos

La masa ósea está regulada por un mecanismo complejo y dinámico. La remodelación de los huesos depende de

la formación y de la reabsorción de la matriz ósea. Este proceso tiene lugar de una manera constante a lo largo de la vida con un ritmo aproximado del 10% anual, y se debe a la acción que ejercen las células que eliminan tejido óseo (osteoclastos) y las que lo forman (osteoblastos). Estos tipos celulares están controlados por el sistema endocrino y reunidos en grupos conocidos como “unidades multicelulares óseas” (UMO). En circunstancias normales la actividad de las UMO permanece en equilibrio y, por tanto, la masa ósea se mantiene constante<sup>(9)</sup>.

La matriz orgánica del hueso es el osteoide que es secretado por los osteoblastos. El colágeno tipo I es el mayor componente estructural (90%) del osteoide, aunque también forman parte de él otras proteínas no colágenas, como la osteocalcina y los proteoglicanos, que, junto con otros componentes de la matriz, forman una red de fibrillas en la que se depositan el calcio y el fósforo en forma de hidroxapatita cristalina<sup>(10)</sup>. El colágeno es un polipéptido con una conformación en triple hélice conteniendo prolina, hidroxiprolina, y extensiones de propéptido (N) amino y (C) carboxil-terminal<sup>(10)</sup>. Su degradación aumenta los niveles circulantes de hidroxiprolina y de fragmentos de péptido, incluyendo los que contienen piridolina.

La cantidad de masa ósea de una persona está en función de cual haya sido su masa ósea máxima y del posterior ritmo de pérdida de la misma. La masa ósea va aumentando durante el período de crecimiento, y suele llegar a su máximo, que es mayor en los varones que en las mujeres, hacia los 30 años<sup>(10)</sup>. Su valor está en función de factores genéticos, de la dieta, de la actividad física y de otros factores externos entre los que puede incluirse el tratamiento con corticoides<sup>(11)</sup>.

Alcanzada por el organismo la masa ósea máxima, la progresiva disminución de la actividad de los osteoblastos, causada por el envejecimiento, provoca que la masa ósea descienda a un ritmo del 1% anual, que se acentúa en las mujeres después de la menopausia. A lo largo de la vida muchos factores, entre los que se encuentra la administración de corticoides, pueden incidir, aumentándolo, sobre el ritmo de pérdida de masa ósea<sup>(9)</sup> (Tabla III).

### Los corticosteroides y los huesos

Es bien conocido que los corticoides administrados por vía sistémica de forma prolongada son causa de un aumen-

TABLA III. FACTORES DE RIESGO DE PÉRDIDA DE MASA ÓSEA

Endógenos	Exógenos
- Sexo femenino	- Escasa ingesta de calcio
- Raza asiática o caucásica	- Reducida actividad
- Estatura pequeña	- Consumo de tabaco
- Constitución física menuda	- Consumo excesivo de alcohol
- Antecedentes familiares	- Consumo de antiácidos derivados del aluminio
- Mujeres nulíparas	- Menopausia quirúrgica
- Menopausia precoz	- Tratamiento con corticosteroides
- Edad avanzada	

*Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-650.*

to de la incidencia de osteoporosis y del riesgo de que se produzcan fracturas<sup>(11)</sup>. En la edad adulta provocan una elevación del ritmo de pérdida de masa ósea, y, utilizados durante la infancia, pueden ser la razón por la que la masa ósea máxima sea menor de la esperada.

Esta disminución de la densidad de los huesos se relaciona con un aumento de la reabsorción ósea que no se compensa con un mayor ritmo de formación, y que puede obedecer a varios mecanismos de acción<sup>(11)</sup>:

- Inhibiendo su absorción intestinal y aumentando su excreción urinaria, provocan una disminución de la concentración de calcio que estimula la remodelación de los huesos. Este mecanismo está, probablemente, mediado por la paratohormona.

- Inhibiendo la maduración de los osteoblastos, disminuyen la cantidad de hueso que produce cada UMO.

- Reduciendo la concentración de estrógenos, contribuyen a que disminuya el ritmo de formación de hueso.

Muchos factores pueden, además, influir en que los pacientes asmáticos tratados con corticoides sufran osteoporosis. Algunos de estos factores son: la dosis de fármaco, la duración del tratamiento, la vía de administración, la edad, el sexo, el nivel de actividad y el estado postmenopáusico.

### Técnicas de evaluación del metabolismo óseo

Los huesos pueden ser evaluados estática o dinámicamente. Con las mediciones estáticas se estudian la masa y la estructura óseas, mientras que, con mediciones dinámi-

cas (habitualmente determinaciones bioquímicas) se valoran los marcadores de recambio óseo.

• *Densidad mineral ósea*

Se cree que la masa ósea sirve como factor de predicción del riesgo de que se produzcan fracturas. Por tanto, los datos relativos a la densidad ósea son utilizados en el diagnóstico de la osteoporosis y, habitualmente, son expresados como la desviación estándar de los valores normales, para evitar los problemas relacionados con la calibración de los instrumentos. Existen diversas técnicas de valoración de la densidad ósea<sup>(11)</sup> que mencionaremos sin entrar en su descripción:

- Medición de la absorción de rayos X mediante energía dual.
- Medición de la absorción de rayos X y de energía fotónica.
- Tomografía computarizada cuantitativa.

• *Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo<sup>(10,11)</sup>*

la valoración dinámica del metabolismo óseo mediante marcadores bioquímicos es controvertida y difícil, porque cada marcador puede comportarse de manera distinta en cada paciente y los datos obtenidos de la población normal son muy heterogéneos. Además, en gran medida, se ignora la trascendencia clínica de los hallazgos analíticos, puesto que no se conoce todavía con exactitud la relación que guardan los valores determinados con el riesgo de desarrollo de osteoporosis en el futuro. En cualquier caso, resultan útiles, porque es posible la realización de mediciones secuenciales que permiten establecer un seguimiento del paciente.

a. Marcadores de reabsorción ósea:

- Determinación de hidroxiprolina en orina: es valioso para medir la descomposición de los componentes del colágeno presente en el hueso, pero también en el tejido conectivo, por lo que su elevación por encima de los niveles normales no lleva siempre implícito que exista destrucción de hueso. Se trata, además, de un marcador muy modificable por el colágeno de la dieta, siendo imprescindible que las muestras de orina usadas para su determinación se obtengan cuando el paciente está en ayunas.

- Determinación en orina de los enlaces cruzados de colágeno con piridinio: sus niveles no se ven afectados por el contenido colágeno de la dieta. Requiere una técnica engorrosa y no es posible su realización en la práctica diaria.

- Determinación en suero de la fosfatasa ácida tartrato-resistente: se trata de una sustancia producida por los osteoclastos, y su elevación indica una mayor actividad de este tipo celular.

- Determinación en suero del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (ICTP): requiere utilización de radioinmunoensayo, y su elevación indica degradación del colágeno tipo I, uno de los principales componentes del hueso.

- Determinación de la eliminación urinaria de calcio: de fácil realización, sobre todo cuando se expresa como índice urinario calcio/creatinina, pero muy modificable por la dieta y por el grado de función renal.

b. Marcadores de formación ósea:

- Determinación en suero del nivel de la fracción ósea de la fosfatasa alcalina: se eleva durante las fases de formación de hueso, y es, probablemente, el marcador del metabolismo óseo más utilizado; aunque se trata también de uno de los menos sensibles.

- Determinación del nivel de osteocalcina en suero: la osteocalcina es una proteína fabricada por los osteoblastos y, por lo tanto, un marcador de la actividad de este tipo celular. Su producción sigue un marcado ritmo circadiano que debe tenerse en cuenta para la valoración de sus niveles. Debe tenerse también en cuenta que los corticoides pueden ejercer efectos directos sobre la transcripción del gen de la osteocalcina.

- Determinación en suero de los niveles de diversos marcadores de la síntesis del colágeno: se ha publicado la utilidad como marcadores de formación ósea del propéptido carboxiterminal de procolágeno tipo I (PICP), del propéptido aminoterminal de procolágeno tipo I (PINP) y del propéptido aminoterminal de procolágeno tipo III (PIIINP).

Resumiremos a continuación las conclusiones obtenidas de los diversos estudios publicados sobre GCI y metabolismo óseo que hemos podido revisar. Debe tenerse en cuenta que la valoración conjunta de dichos estudios es engorrosa por la heterogeneidad de los planteamientos y de las técnicas empleadas para valorar la repercusión que tiene la administración de estos fármacos sobre el hueso y el metabolismo calcio/fósforo. Además, como ya hemos comentado, es prácticamente imposible la comparación en diferentes pacientes de los niveles de los distintos marcadores y casi desconocidas las consecuencias que la variación de esos niveles puede tener, a largo plazo, sobre la densidad ósea.

En la mayoría de los estudios realizados a corto plazo, con dosis variables de GCI, se ha demostrado que estos fármacos producen cambios en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (disminuyendo los niveles de los marcadores de formación y aumentando los de los marcadores de reabsorción), aunque mucho menos llamativos que los inducidos por los corticoides orales<sup>(10,11)</sup>. No conocemos que exista ningún estudio prospectivo a largo plazo que valore la trascendencia clínica futura de dichos cambios.

En la mayoría de los estudios sobre densidad ósea realizados en niños no se ha podido demostrar que se produzca durante la infancia ningún efecto nocivo por el uso de GCI<sup>(12,13)</sup>. Existe, sin embargo, preocupación ante la posibilidad de que su administración pueda ser causa de que estos niños experimenten en la edad adulta una reducción de la masa ósea máxima, que no se pueda predecir desde la infancia mediante las técnicas, estáticas o dinámicas, de evaluación de la mineralización del hueso de las que se dispone actualmente. En ese sentido, el manejo de los GCI debe ser prudente y deben aplicarse las recomendaciones realizadas más arriba en relación con sus posibles efectos indeseados sobre el crecimiento<sup>(3)</sup>.

#### ESTUDIO PROPIO SOBRE ELIMINACIÓN URINARIA DE CALCIO EN NIÑOS ASMÁTICOS TRATADOS CON GCI<sup>(14)</sup>

Hemos tratado de valorar en nuestros pacientes asmáticos el efecto que produce la utilización prolongada de GCI sobre el metabolismo calcio/fósforo. Elegimos la determinación de la eliminación urinaria de calcio, expresada como índice urinario calcio/creatinina, como marcador bioquímico del metabolismo óseo por su fácil realización y poca agresividad.

El estudio se practicó en 27 niños asmáticos en los que se indicó tratamiento con budesonida de forma prolongada por presentar asma persistente moderada o grave. La administración del fármaco se realizó con inhalador+cámara espaciadora o mediante un dispositivo de polvo seco, según la edad de los pacientes, a una dosis media de  $390 \pm 105 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ , sin diferencias según el sistema inhalatorio empleado.

En todos los pacientes se determinó en la segunda mic-

ción de la mañana el índice urinario calcio/creatinina (Ca/Cr) cuando no recibían ninguna medicación y después de 3 meses de tratamiento con budesonida, si Ca/Cr al inicio era  $< 0,20$ .

De la comparación estadística de los resultados obtuvimos resultados que nos permiten hacer los siguientes comentarios:

Observamos, en este pequeño grupo de niños asmáticos, una alta tasa de Ca/Cr elevado cuando los pacientes todavía no recibían medicación (33% de nuestra serie).

La administración prolongada de budesonida por vía respiratoria origina un aumento significativo de la eliminación urinaria de calcio. Este dato concuerda con una mayoría, aunque no con todos, de los estudios similares y podría ser un dato más apoyando la impresión general de que los GCI, a corto plazo, potencian los mecanismos de reabsorción ósea.

La menor elevación de Ca/Cr observada en los niños tratados con dispositivo de polvo seco podría indicar una menor biodisponibilidad sistémica del fármaco con este método inhalatorio (relacionada o no con la edad), o una peor adecuación de los pacientes a esta forma de tratamiento.

Con la presente revisión queremos sumarnos a las llamadas de atención que representan los diferentes trabajos publicados en los que se obtienen conclusiones, que parecen señalar que los corticoides inhalados pueden no ser inocuos, y contribuir a que, como recomiendan insistentemente algunos autores, los GCI sean utilizados sólo en las indicaciones correctas, a las dosis y durante el tiempo necesario para conseguir el control de los síntomas y vigilando estrechamente la aparición de efectos secundarios.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez A, Egurbide MV, de la Prieta R, Aguirre C. Efectos secundarios de los glucocorticoides y su prevención. *Medicine* 1999; **115**: 5359-5367.
2. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995; **33**: 868-875.
3. Nieto A, Nieto A. Los corticoides inhalados no son inocuos. *An Esp Pediatr* 1994; **41**: 61-64.
4. Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Corticoïdes inhalés et croissance. *Arch Pédiatr* 1999; **6**: 324-329.
5. Tood G, Dunlop K, McNaboe J, et al. Growth and adrenal sup-

- pression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996; **348**: 27-29
6. Doull IJM, Campbell MJ, Holgate ST. Duration of growth suppressive effects of regular inhaled corticosteroids. *Arch Dis Child* 1998; **78**: 172-173.
  7. Saha M-T, Laippala P, Lenko HL. Growth of asthmatic children is slower during than before treatment with inhaled glucocorticoids. *Acta Paediatr* 1997; **86**: 138-142.
  8. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, et al. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: A comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr* 1999; **134**: 422-427.
  9. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; **94**: 646-650.
  10. Crowley S, Trivedi P, Risteli L, et al. Collagen metabolism and growth in prepubertal children with asthma treated with inhaled steroids. *J Pediatr* 1998; **132**: 409-413.
  11. Köning P, Hillman L, Cervantes C, et al. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993; **122**: 219-226.
  12. Martinati LC, Bertoldo F, Gasperi E, et al. Longitudinal evaluation of bone mass in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate or cromolyn sodium. *Allergy* 1998; **53**: 705-708.
  13. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**: 178-183.
  14. Rodríguez LM, Lapeña S. Budesonida e índice urinario calcio/creatinina en niños asmáticos. Libro de resúmenes. XXV Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica. Cáceres, 1998.