

Glucocorticoides inhalados y metabolismo óseo en niños asmáticos

C. Galván Fernández^a, C. Oliva Hernández^b, R.S. Suárez López de Vergara^a, P.J. Rodríguez Hernández^c, A. Allende Riera^d, V. García-Nieto^e y A. Aguirre-Jaime^f

^aCentros de Salud Laguna-S. Benito y Finca España. ^bNeumología Infantil. ^cDepartamento de Pediatría. ^dMedicina Nuclear. ^eNefrología Infantil. ^fUnidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España.

Objetivo

Explorar la asociación entre tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI) y metabolismo óseo.

Pacientes y métodos

La muestra está compuesta por 151 niños entre 1 y 17 años, 71 asmáticos en tratamiento con GCI al menos durante 6 meses (grupo 1), 44 asmáticos que recibieron GCI ocasionalmente durante las crisis (grupo 2) y 36 sanos (grupo 3). Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) y marcadores de formación y de resorción ósea. Se compararon estos valores, y factores asociados a ellos, entre los grupos. Se emplearon modelos de regresión para osteopenia y DMO con el grupo como variable independiente ajustados por factores con diferencia entre grupos. Las pruebas emplean un nivel bilateral $p < 0,05$.

Resultados

No se encontraron diferencias de DMO entre grupos 1 y 2, pero sí entre grupos 1 y 3 ($p = 0,003$). No se hallaron diferencias en los marcadores de formación, ni de resorción ósea entre grupos. La DMO no se asoció con el tipo, dosis diaria, ni acumulada de GCI.

El grupo 1 presentó una *odds ratio* (OR) respecto al 3 a osteopenia de 2,94 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,49-5,78) y se obtuvo una reducción media de la z-DMO de 0,50 (IC 95%: 0,32-0,68) en el paso del grupo 3 al 2 y del 2 al 1. En el grupo 1 los pacientes con osteopenia presentaron un aumento significativo de marcadores de resorción ósea respecto a los pacientes sin osteopenia.

Conclusiones

El tratamiento con GCI en niños asmáticos parece afectar la DMO. Los marcadores de formación y resorción ósea no se ven afectados. La osteopenia en estos niños además podría estar relacionada con algún factor que incremente la resorción ósea.

Palabras clave:

Densidad mineral ósea. Marcadores óseos. Glucocorticoides inhalados. Asma.

INHALED CORTICOSTEROID THERAPY AND BONE METABOLISM IN ASTHMATIC CHILDREN

Objective

To explore the association between inhaled corticosteroids (ICS) therapy and bone metabolism.

Patients and methods

The sample was composed of 151 children, aged between 1 and 17 years. There were 71 asthmatics treated with ICS for at least 6 months (group 1), 44 asthmatics treated occasionally with ICS during exacerbations (group 2), and 36 healthy children (group 3). Bone mineral density (BMD) and markers of bone formation and resorption were measured. These measures, as well as other related factors, were compared among groups. Regression models for osteopenia and BMD were used with the group as the independent variable adjusted by factors with differences between groups. A two-tailed level of $p < 0.05$ was used in all tests.

Results

No differences in BMD were found between groups 1 and 2 but significant differences were found between groups 1 and 3 ($p = 0.003$). No differences were found in markers of bone formation and resorption among the groups. No association was found between BMD and the type, daily dose or accumulated dose of ICS. Group 1 showed an osteopenia odds ratio relative to group 3 of 2.94 (95% CI: 1.49-5.78) and an average reduction of BMD of 0.50 (95% CI: 0.32-0.68) was found from group 3 to 2 and from group 2 to 1. In group 1, markers of bone re-

Correspondencia: Dra. C. Galván Fernández.
Centros de Salud Laguna-S. Benito y Finca España.
Urbanización Las Estrellas, 23. 38010 Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: cgalvanf@comtf.es

Recibido en octubre de 2006.
Aceptado para su publicación en marzo de 2007.

sorption significantly increased in asthmatics with osteopenia compared with those without osteopenia.

Conclusions

ICS treatment in asthmatic children seems to affect BMD. Markers of bone formation and resorption are unaffected. Osteopenia in these children could also be related to other factors that increase bone resorption.

Key words:

Bone mineral density. Bone markers. Inhaled corticosteroids. Asthma.

INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides inhalados (GCI) constituyen actualmente el tratamiento de primera línea en el asma. Debido a ello, el asma se ha convertido en una enfermedad menos grave, mejor controlada, disminuyendo la utilización de los glucocorticoides sistémicos, con la reducción de los efectos colaterales de los mismos.

Es bien conocido el efecto supresor de los glucocorticoides orales sobre el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, retrasando el crecimiento y afectando al metabolismo óseo. Por vía inhalatoria estos efectos se reducen considerablemente, aunque su seguridad es todavía cuestionada¹.

El crecimiento en los seres humanos no es un proceso continuo, sino escalonado, con variaciones estacionales, que está influido por diferentes factores en cada etapa de la vida. En el paciente asmático, además está influenciado por otros condicionantes, como la gravedad de la enfermedad, aspectos sociales y psicológicos, estado de nutrición, edad, pubertad, factores genéticos, exposición al tabaco y tratamientos. Todo ello hace que sea difícil la interpretación de los resultados obtenidos en los estudios sobre la influencia de los GCI².

En la evaluación del metabolismo óseo, contamos con marcadores de formación ósea, como son la fosfatasa alcalina, la osteocalcina, el nivel sérico del propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I (PICP), etc.; marcadores de resorción, tales como los niveles séricos del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (ICTP), de la fosfatasa ácida tartrato resistente (FART), de desoxipiridinolina/creatinina (DPYRCR), entre otros, y con la medida de la densidad mineral ósea (DMO).

El mayor uso de los GCI en la última década, ha despertado un gran interés, por lo que se han sucedido múltiples estudios sobre su influencia en el crecimiento, en la DMO y en los marcadores óseos, tanto en adultos³⁻⁶ como en niños⁷⁻¹⁰. Los resultados no son concluyentes. Así, en algunas series de adultos asmáticos que recibían GCI se ha encontrado disminución de la DMO¹¹⁻¹⁴, sin embargo, en otras series no se ha hallado esa asociación^{4,15}. Así mismo, la talla de adultos asmáticos tratados con GCI durante la infancia, por largos períodos de tiempo

(3-9 años), no difirió de la de adultos que no recibieron tratamiento corticoideo^{5,6}.

No existe tampoco unanimidad con respecto a los resultados de los marcadores óseos en pacientes tratados con GCI, encontrándose en algunos estudios en adultos disminución de los parámetros de formación ósea¹⁶⁻²⁰, mientras en otros no³.

En la edad pediátrica la experiencia es más limitada y a su vez no concluyente, así encontramos estudios donde no se observa disminución de la DMO en niños asmáticos tratados con GCI, incluso durante varios años^{10,21-23}, mientras en otros estudios sí se ha apreciado una disminución^{9,24}.

Con respecto a los marcadores óseos, algunos estudios encuentran disminución de los marcadores de formación ósea en la infancia tras tratamiento con GCI^{7,21} mientras no se hallan cambios en ellos ni en los marcadores de resorción ósea en otros^{9,25}.

Ante este estado de cosas, resulta de interés valorar la influencia del empleo de GCI sobre la DMO y otros parámetros de formación y resorción ósea, en niños asmáticos. Ese es el objetivo del presente estudio.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron un total de 151 niños, entre 1 y 17 años (edad mediana de 9 años), siendo el 59% varones y el 41% mujeres. Esta muestra se divide en 3 grupos: asmáticos bajo tratamiento con GCI de forma mantenida al menos durante 6 meses (grupo 1); asmáticos que sólo recibieron GCI de forma ocasional en las crisis durante ese período, como grupo control (grupo 2), y niños sanos, sin patología crónica, como segundo grupo control (grupo 3).

La selección de los sujetos del estudio se realizó entre los pacientes del Departamento de Pediatría, Unidad de Neumología Pediátrica del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria y de los Centros de Salud de Finca España y Laguna-S. Benito, en Tenerife, Islas Canarias, con una estrategia de selección según orden de asistencia a las consultas y previo consentimiento informado de los padres.

A todos los pacientes se les determinó la DMO en la columna lumbar, con un densitómetro Hologic QDR-4500SL DEXA. Los resultados fueron expresados como *z-score* (DMO medida - DMO media de la población de la misma edad y sexo, dividido entre su desviación típica) de la densidad mineral ósea (*z*-DMO). Se consideraron normales los valores de *z*-DMO mayor de -1, osteopenia los valores de *z*-DMO inferiores a -1 y osteoporosis si *z*-DMO era inferior a -2,5.

Además de la DMO se estudiaron diversos parámetros auxológicos: peso y talla; bioquímicos de formación ósea: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea y osteocalcina, y de resorción ósea: calciuria, FART y DPYRCR.

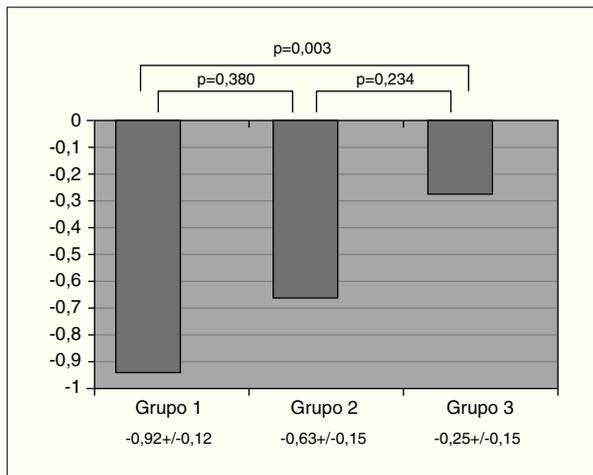


Figura 1. Valores de la densidad mineral ósea (z-DMO) en los grupos de asmáticos en tratamiento con glucocorticoides inhalados (grupo 1), asmáticos sin tratamiento (grupo 2) y niños sanos (grupo 3).

En los asmáticos con tratamiento se registró el tipo de GCI empleado, la dosis diaria y la dosis acumulada durante los 6 meses previos.

La muestra se describió empleando los estadígrafos adecuados a la naturaleza de la escala de medición y distribución de cada variable. Las variables se compararon entre los grupos empleando la prueba de la chi cuadrado de Pearson para las cualitativas, la de Kruskal-Wallis y *post hoc* de Mann-Whitney para las numéricas con distribución no normal, y análisis de la varianza (ANOVA) con *post hoc* de Bonferroni y t de Student entre 2 grupos para las de escala normales. Las correlaciones se estimaron mediante los coeficientes de Pearson o Spearman según naturaleza y distribución de las variables involucradas. Se realiza un análisis de regresión logística binaria múltiple para la osteopenia como variable dependiente y la condición de asmático con y sin GCI respecto al niño sano como independiente, ajustando los modelos por dosis diaria o acumulada de GCI, el género y la edad como factores de riesgo probable. Se realiza un análisis de regresión lineal múltiple para z-DMO como variable dependiente, y la condición de sano, asmático sin GCI o asmático con GCI, como variable explicatoria, ajustando los modelos por la dosis diaria o acumulada de esos fármacos, género del niño y su edad. Todas las pruebas se realizaron a un nivel de significación de 0,05 o con estimaciones en intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

RESULTADOS

El grupo 1 o de asmáticos con empleo mantenido de GCI quedó constituido por 71 sujetos. El grupo 2 o de asmáticos sin tratamiento con GCI lo formaron 44 indivi-

duos. El grupo 3 de niños sanos quedó conformado por 36 sujetos. No se detectaron diferencias significativas en cuanto a edad y sexo entre los 3 grupos.

En el grupo 1, 8 niños estaban tratados con fluticasona propionato (FP) y 61 con budesonida (BUD), siendo la dosis media diaria de BUD de 800 μ g (400-1.600) y la dosis acumulada durante los 6 meses de 384 mg (17-1.440), la dosis diaria de FP de 300 μ g (200-800) y la acumulada de 60 mg (7-288).

El 40% de la muestra total presentó osteopenia y en 3 niños se apreció osteoporosis, perteneciendo dos al grupo 1 y uno al grupo 2. Los 60 niños con osteopenia de la muestra total se distribuyeron en: 63% en el grupo 1, 27% en el grupo 2 y 10% en el grupo 3 ($p = 0,001$). Al comparar esta frecuencia de osteopenia entre los grupos se detectó que no alcanzaba la significación entre asmáticos con y sin tratamiento, ni entre asmáticos sin tratamiento y sanos, pero sí entre asmáticos con tratamiento y sanos ($p < 0,001$).

El ANOVA mostró una diferencia con significación estadística ($p < 0,05$) en z-DMO entre los 3 grupos. Las comparaciones *post hoc* demostraron que esta significación se alcanzaba a expensas de la diferencia entre asmáticos con tratamiento y sanos, con un exceso de 0,19-1,15 z-DMO (IC 95%) de los sanos sobre los asmáticos con tratamiento; mientras la diferencia entre asmáticos con y sin tratamiento, y entre asmáticos sin tratamiento y sanos, no alcanzó la significación. La variación de z-DMO en cada grupo y los resultados de las comparaciones entre ellos se representan en la figura 1.

En el grupo 1 no se observaron diferencias significativas de z-DMO en relación con el tipo de glucocorticoide, la dosis diaria y la dosis acumulada. Así mismo, los valores z-DMO no se asociaron con el sexo ni con el índice de masa corporal (IMC) en ningún caso.

Los resultados de los análisis de regresión logística multivariante empleando la condición de osteopenia como resultado y al grupo como probable factor de riesgo a ella, ajustando los modelos por edad, género, dosis diaria y acumulada de GCI, se muestran en la primera sección de la tabla 1. Como se observa, los asmáticos del grupo 1 tienen un riesgo relativo de padecer osteopenia incrementado en casi tres veces respecto a los niños sanos del grupo 3, mientras no se observa ningún aumento de riesgo a padecer osteopenia entre los niños asmáticos sin tratamiento del grupo 2 respecto a los sanos del grupo 3.

Los resultados del análisis de regresión lineal multivariante empleando el valor de z-DMO como resultado y como factor que lo explicaría al grupo, y ajustando los modelos por edad, género, dosis diaria y acumulada de GCI, se presentan en la segunda sección de la tabla 1. Estos resultados apuntan a una reducción media de densidad ósea en 0,50 z-DMO si un niño pasara de ser sano, a ser asmático sin tratamiento de GCI y posteriormente con ese tratamiento.

No se obtuvo diferencias significativas en los parámetros bioquímicos, los marcadores de formación ósea (fosfatasa alcalina, osteocalcina), ni los de resorción ósea (FATR, DPYRCR) entre los 3 grupos.

No se encontró diferencias en los marcadores de formación ósea entre los asmáticos con tratamiento y osteopenia y los asmáticos con tratamiento sin osteopenia, sin embargo los parámetros de resorción ósea se encontraron aumentados significativamente en el grupo con osteopenia. Este aumento de la resorción ósea no se relacionó con la dosis diaria ni con la dosis acumulada de GCI. Las medidas de resumen de todas estas variables en el grupo 1 y los resultados de su comparación se presentan en la tabla 2.

DISCUSIÓN

El metabolismo óseo es un proceso dinámico basado en el equilibrio entre la formación ósea o actividad osteoblástica y la resorción ósea o actividad osteoclástica. Durante el crecimiento, la velocidad de formación de hueso es superior a la de resorción y el equilibrio de calcio es positivo. A partir de la cuarta o quinta décadas de la vida, la resorción de hueso predomina sobre la formación, lo que resulta en una pérdida progresiva de masa ósea²⁶.

La administración de glucocorticoides puede afectar a la biología del hueso, tanto disminuyendo la formación ósea como aumentando la resorción, provocando así una disminución de la masa ósea.

Otros factores que influyen negativamente en el metabolismo óseo son: dieta baja en calcio, hábito de fumar, alcoholismo, deficiencia de estrógenos y escasa actividad física, factores que pueden alterar los resultados de los estudios sobre el metabolismo óseo en pacientes tratados con glucocorticoides²⁷.

Los efectos de los glucocorticoides sobre el hueso pueden ser estudiados midiendo los marcadores de formación ósea, los marcadores de resorción ósea y la medida de la DMO.

Coincidimos con otros autores^{10,21} en que para evaluar los efectos de los GCI en el asma, el grupo control debería estar formado por niños asmáticos sin tratamiento y no por niños sanos, ya que los niños con asma crónica a menudo presentan unos patrones de crecimiento diferentes a los que tienen los niños sanos.

En nuestro estudio, además de valorar pacientes asmáticos con y sin tratamiento con GCI, incluimos también un grupo de niños no asmáticos. Harris et al²⁸ realizaron un estudio similar al nuestro, comparando z-DMO de 76 niños asmáticos tras 6 meses de tratamiento con glucocorticoides inhalados (BUD, FP o dipropionato de beclometasona: BDP), con asmáticos sin tratamiento, no obteniendo diferencias cuando la dosis era baja o moderada, pero si la dosis de glucocorticoides era mayor de 800 µg/día, z-DMO disminuía con relación al grupo sin tratamiento.

TABLA 1. Resultados del análisis de regresión logística y lineal multivariantes con osteopenia y z-DMO como variables dependientes y el grupo como factor, ajustando los modelos por edad, género, dosis diaria y acumulada de glucocorticoides inhalados

Regresión logística			
Factor	OR	IC 95%	p
Grupo 1	2,94	1,49-5,78	0,002
Grupo 2	1,37	0,64-2,94	0,410
Grupo 3	Referencia	-	
Regresión lineal			
Factor	Reducción z-DMO	IC 95%	p
Paso del grupo 3 al 2 y del 2 al 1	-0,50	-0,68; -0,32	< 0,001

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; DMO: densidad mineral ósea.

TABLA 2. Marcadores de formación ósea (fosfatasa alcalina, osteocalcina) y de resorción ósea (FATR, DPYRCR) en asmáticos en tratamiento con glucocorticoides inhalados con y sin osteopenia

Marcadores	z-DMO normal	Osteopenia	p
Fosfatasa alcalina (U/l)	541,33 ± 34,20	582,42 ± 27,14	0,34
Osteocalcina (ng/ml)	63,86 ± 7,04	54,60 ± 4,21	0,26
FATR (U/l)	5,60 ± 0,30	6,59 ± 0,27	0,017
DPYRCR (nM/mM)	30,20 ± 1,90	36,19 ± 1,94	0,031

FATR: fosfatasa ácida tartrato-resistente; DPYRCR: desoxopiridinolina/creatinina; DMO: densidad mineral ósea.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias de z-DMO en ambos grupos de asmáticos, con y sin tratamiento con GCI. A su vez, el valor de z-DMO no se relacionó con el tipo, la dosis diaria, ni la dosis acumulada de GCI. Resultados similares son reflejados en la literatura especializada^{29,30}.

Agertoft et al¹⁰ realizaron un estudio longitudinal de seguimiento a 157 niños asmáticos tratados con BUD, con una dosis media de 504 µg/día y tratamiento prolongado durante 3 a 6 años, comparándolos con 111 niños asmáticos sin tratamiento de GCI, y no detectaron diferencias de z-DMO entre ambos grupos. Tampoco hallaron relación de z-DMO con la duración del tratamiento, la dosis diaria y la dosis acumulada de BUD.

Sin embargo, no todos los estudios ofrecen los mismos resultados. Así, Baxter-Jones et al³¹ hallaron diferencias de z-DMO en niños asmáticos tras 6 meses de tratamiento con GCI, en relación con los asmáticos sin tratamiento.

Al comparar los niños asmáticos en tratamiento con GCI con los niños sanos, se encontró en nuestro estudio una disminución de z-DMO en el grupo de asmáticos en

tratamiento en relación con los niños sanos, pero no se observó entre los asmáticos sin tratamiento y los niños sanos.

Una limitación de nuestro trabajo fue el hecho de que no se recogió en la totalidad de los pacientes si habían recibido en algún momento corticoides sistémicos, por lo que no se pudo analizar esta posible influencia en los resultados obtenidos.

Boot et al⁹ identificaron una disminución de z-DMO en los asmáticos tras 3-8 años de tratamiento con GCI en comparación con niños sanos. En este estudio no se incluyó un grupo control de asmáticos sin tratamiento. Resultados similares entre asmáticos con tratamiento de GCI y niños sanos son referidos por otros estudios^{32,33}. Sin embargo, en un estudio reciente de niños asmáticos que se trataron durante un año con 400 µg de BUD o 250 µg de FP no se encontraron diferencias de z-DMO con niños sanos³⁴.

Con respecto a los marcadores óseos, en nuestro estudio no se encontró diferencias entre los grupos, de los marcadores de formación ósea (fosfatasa alcalina, osteocalcina) ni de los de resorción (FATR, DPYRCR).

Sorva et al⁷ encontraron una disminución de la osteocalcina en un estudio longitudinal de niños asmáticos tratados con 800 µg/día de BUD en comparación con los tratados con cromoglicato sódico, sin embargo no disminuían dichos valores con 400 µg/día de BUD. Los valores de PICP disminuían tanto con 800 µg/día como con 400 µg/día, tras los 5 meses de tratamiento.

Por el contrario, Chay et al²⁵ no hallaron diferencias en los valores de osteocalcina tras 6 meses de tratamiento con BDP en un grupo de niños asmáticos al compararlos con asmáticos sin tratamiento.

Resulta interesante el estudio transversal de König et al²¹, en el que los niveles de osteocalcina en niños asmáticos no tratados con GCI fueron inferiores a los valores en niños sanos, sugiriendo un papel de la propia enfermedad sobre el metabolismo óseo. Otros autores^{9,30} no obtuvieron diferencias en los marcadores de formación ósea entre asmáticos sin tratamiento y niños sanos, ni entre asmáticos con y sin tratamiento de GCI.

Sin embargo, recientemente Akil et al³⁵ encontraron disminución de la osteocalcina en 22 niños asmáticos en tratamiento con BUD, a una dosis de 400-600 µg/día, durante un período de sólo 3 meses, en comparación con 23 controles sanos.

Con respecto a los marcadores de resorción ósea, aunque no existe unanimidad en la literatura especializada, no parece existir diferencias entre niños asmáticos con y sin tratamiento con GCI^{25,30}.

En nuestro estudio los niños asmáticos en tratamiento con GCI que presentaban osteopenia, tenían aumentados los marcadores de resorción ósea en relación con los asmáticos con tratamiento sin osteopenia. No podemos atribuir este hecho al uso de los GCI, ya que todos

estaban con dicho tratamiento. Por otro lado, el aumento de la resorción ósea no se relacionó con la dosis diaria ni acumulada de GCI. Estos resultados junto con los obtenidos con z-DMO, que mostró diferencias entre asmáticos con tratamiento y niños sanos, pero no entre asmáticos con y sin tratamiento, hace pensar que no son sólo los GCI los responsables de la osteopenia en los asmáticos con tratamiento. Sugerimos la posibilidad de la existencia de algún factor de la propia enfermedad que pudiera incrementar la resorción ósea, tal vez la producción aumentada de citocinas con capacidad resorptiva^{36,37}, responsables también de la osteopenia. Se precisan nuevos estudios en esta línea, que ayuden a esclarecer esta sospecha.

Con relación a la influencia del tratamiento con GCI sobre la talla definitiva, en estudios realizados en adultos no se han obtenido diferencias en la talla de asmáticos tratados durante la infancia con GCI y los que no recibieron dicho tratamiento, ni con la talla de adultos sanos^{5,6}. Así mismo, en una reciente revisión de la Librería Cochrane³⁸ no encontraron evidencia del efecto de los GCI a dosis convencionales administradas por 2 o 3 años sobre la DMO, en adultos asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada.

Respecto a la infancia, en el mayor estudio realizado hasta el momento⁸, con 1.041 niños asmáticos, tratados con BUD a 400 µg/día, nedocromil o placebo, durante 4-6 años, se detectó una disminución transitoria de la talla al final del primer año en el grupo con BUD, pero al final del tratamiento la velocidad de crecimiento fue similar en los 3 grupos. Resultados similares obtuvieron Altintas et al³⁴ en un reciente estudio.

Por otro lado, el tratamiento con GCI en niños y adolescentes³⁹, así como en adultos³⁸ no parece aumentar el riesgo de fracturas, en comparación con los que no han recibido dicho tratamiento.

Concluimos, a partir de los resultados de nuestro estudio, que probablemente si hay efecto de los GCI en los valores de z-DMO de niños asmáticos. En estos niños la osteopenia además podría deberse a la existencia de algún factor de la propia enfermedad que aumente la resorción ósea. Por otro lado, el tipo de glucocorticoide inhalado, la dosis diaria y la dosis acumulada no parecen guardar relación con los valores de z-DMO. Sin embargo, se recomienda no superar los 400 µg/día de BUD o los 200 µg/día de FP, dosis que se consideran seguras en tratamientos prolongados. Por último, basándonos en nuestros resultados, los marcadores de formación y de resorción ósea no parecen afectarse por la inhalación de glucocorticoides. No obstante todo ello, para minimizar el riesgo de posibles efectos secundarios de los GCI, deben utilizarse los que tienen menor biodisponibilidad sistémica y a la dosis mínima necesaria para controlar la enfermedad. Igualmente, el crecimiento debería ser monitorizado en todos los niños tratados con GCI.

Se deben continuar realizando estudios longitudinales de seguimiento a largo plazo que confirmen o descarten nuestros resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- Danés I, Agustí A. Glucocorticoides inhalados y efectos sobre el crecimiento de los niños. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:517-8.
- Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:521-35.
- Harmanci E, Colak O, Metintas M, Alatas O, Yurdasiper A. Fluticasone propionate and budesonide does not influence bone metabolism in the long term treatment of asthma. *Allergol et Immunopathol*. 2001;29:22-7.
- Luengo M, Del Río L, Pons F, Picado C. Bone mineral density in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids: A case-control study. *Eur Respir J*. 1997;10:2110-3.
- Silverstein MD, Yunginger JW, Reed ChE, Petterson T, Zimmerman D, Li JM, et al. Attained adult height after childhood asthma: Effect of glucocorticoid therapy. *Clin Immunol*. 1997;99:466-74.
- Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:1064-9.
- 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;90:808-15.
- The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:1054-63.
- Boot AM, De Jongste JC, Verberne A, Pols H, De Muinck Keizer-Schrama S. Bone mineral density and metabolism of prepubertal children with asthma after long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24:379-84.
- 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;157:178-83.
- Reid DM, Nicoll JJ, Smith MA, Higgins B, Tohill P, Nuki G. Corticosteroids and bone mass in asthma: comparisons with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *BMJ*. 1986;293:1463-6.
- Packe GE, Douglas JG, McDonald AF, Robins SP, Reid DM. Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids. *Thorax*. 1992;47:414-7.
- Hameed K, Packe GE, Legge JS, Friend JA. Spontaneous sternal fractures in four patients with chronic airflow obstruction taking corticosteroids. *Thorax*. 1993;48:1183-4.
- Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet*. 2000;355:1399-403.
- Boulet LP, Giguere MC, Milot J, Brown J. Effects of long-term use of high-dose inhaled steroids on bone density and calcium metabolism. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94:796-803.
- Reid IR, Chapman GE, Fraser TR, Davies AD, Surus AS, Meyer J, et al. Low serum osteocalcin levels in glucocorticoid-treated asthmatics. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:379-83.
- Ali NJ, Capewell S, Ward MJ. Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid treatment. *Thorax*. 1991;46:160-4.
- Teelucksingh S, Padfield PL, Tibi L, Gough KJ, Holt PR. Inhaled corticosteroids, bone formation, and osteocalcin. *Lancet*. 1991;338:60-1.
- Kerstjens HA, Postma DS, Van Doormaal JJ, Van Zanten AK, Brand PL, Dekhuijzen PN, et al. Effects of short-term and long-term treatment with inhaled corticosteroids on bone metabolism in patients with airways obstruction. *Thorax*. 1994;49:652-6.
- Meeran K, Hattersley A, Burrin J, Shiner R, Ibbertson K. Oral and inhaled corticosteroids reduce bone formation as shown by plasma osteocalcin levels. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:333-6.
- Konig P, Hoffman L, Cervantes C, Levine C, Maloney C, Douglass B, et al. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr*. 1993;122:219-26.
- Kinberg KA, Hopp RJ, Biven RE, Gallagher JC. Bone mineral density in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94:490-7.
- Bahceciler NN, Sezgin G, Nursoy MA, Barlan IB, Basaran MM. Inhaled corticosteroids and bone density of children with asthma. *J Asthma*. 2002;39:151-7.
- Ducharme FM, Chabot G, Polychronakos C, Glorieux F, Mazer B. Safety profile of frequent short courses of oral glucocorticoids in acute pediatric asthma: impact on bone metabolism, bone density, and adrenal function. *Pediatrics*. 2003;111:376-83.
- Chay OM, Goh A, Lim WH, Leong KH, Lou J. Effects of inhaled corticosteroid on bone turnover in children with bronchial asthma. *Respirology*. 1999;4:63-7.
- Saraví FD, Guirao MA, Carlos Elías P. Influencia de los glucocorticoides inhalados sobre la densidad mineral ósea y el metabolismo óseo. *Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health*. 2000;7:211-8.
- König P, Grigg C. The influence of inhaled corticosteroids on bone mineral density in asthmatic children. *Clin Experimental Allergy*. 1998;28:1039-42.
- Harris M, Hauser S, Nguyen TV, Kelli PJ, Rodda C, Morton J, et al. Bone mineral density in prepubertal asthmatics receiving corticosteroid treatment. *J Paediatr Child Health*. 2001;37: 67-71.
- Hughes JA, Conry BG, Male SM, Eastell R. One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate, and budesonide on bone markers and bone mineral density. *Thorax*. 1999;54:223-9.
- Jones G, Ponsonby AL, Smith BJ, Carmichael A. Asthma, inhaled corticosteroid use, and bone mass in prepubertal children. *J Asthma*. 2000;37:603-11.
- Baxter-Jones AD, Helms PJ, Russell G, Grant A, Ross S, Cairns JA, et al. Early asthma prophylaxis, natural history, skeletal development and economy (EASE): A pilot randomized controlled trial. *Health-Technol-Assess*. 2000;4:1-89.
- Allen HD, Thong IG, Clifton-Bligh P. Effects of high-dose inhaled corticosteroids on bone metabolism in prepubertal children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:188-93.
- Kannisto S, Korppi M, Arikoski P, Remes K. Biochemical markers of bone metabolism in relation to adrenocortical and growth suppression during the initiation phase of inhaled steroid therapy. *Pediatr Res*. 2002;52:258-62.
- Ufuk Altintas D, Bingol Karakoc G, Can S, Yilmaz M, Guneser Kendirli S. The effects of long term use of inhaled corticosteroids on linear growth, adrenal function and bone mineral density in children. *Allergol et Immunopathol*. 2005;33:204-9.

35. Akil I, Yüksel H, Ürk V, Var A. Biochemical markers of bone metabolism and calciuria with inhaled budesonide therapy. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:511-5.
36. Moffatt MF, Cookson W. Tumour Necrosis Factor haplotypes and asthma. *Human Molecular Genetics.* 1997;6:551-4.
37. Sousa AR, Trigg CJ, Lane SJ, Hawksworth R, Nakhosteen JA, Poston RN, et al. Effect of inhaled glucocorticoids on IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist (IL-1 ra) expression in asthmatic bronchial epithelium. *Thorax.* 1997;52:407-10.
38. Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Efectos de los corticosteroides inhalados sobre el metabolismo óseo en el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada. (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006, número 4. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
39. Schlienger RG, Jick SS, Meier ChR. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:469-73.