

# Excreción de cortisol libre en orina en niños sanos y en asmáticos tratados con glucocorticoides inhalados a largo plazo\*

E.González Pérez-Yarza, J. Mintegui, A. Garmendia, M. Callén, M.J. Reguilón, A. Garrido<sup>1</sup>, J.I. Empanza<sup>2</sup>

**zResumen.** *Objetivo:* Valorar la excreción de cortisol libre en orina de 24 horas (CLO) en niños asmáticos tratados con glucocorticoides inhalados (GCI). *Diseño:* Estudio de cohortes, retrospectivo. *Sujetos del estudio:* 358 niños entre 3 y 14 años, distribuidos en población normal (n=108) y en grupo asma (n=250), tratados de forma ininterrumpida (17±8 meses) con budesonida (n=221) o beclometasona (n=29), en polvo seco (n=167) o en aerosol dosificador presurizado con cámara espaciadora (n=83), con dosis media 676 µg/día. *Métodos:* Se consideró muestra válida de orina de 24 horas si los valores de creatinemia, creatinuria y aclaramiento de creatinina, estaban dentro del intervalo de referencia establecido en nuestro medio. Se determinó la excreción de CLO mediante radioinmunoensayo directo específico, previa extracción del cortisol con diclorometano. Cuando en el grupo asma la excreción de CLO fue inferior a -1 DS del GC, se realizó el test corto de ACTH. *Resultados:* Excreción de CLO 81,98±32,12 y 58,69±30,39 nmol/m<sup>2</sup>/día para población normal y grupo asma, respectivamente (p<0,05). Esta diferencia no depende de la edad, peso, talla, sexo y SC. No existe correlación estadística entre el CLO y la dosis media de GCI, dosis total administrada, dispositivo de inhalación, tiempo del tratamiento ni tandas de corticoides orales. El subgrupo tratado con beclometasona presentó tasas de CLO menores que el subgrupo tratado con budesonida (p=0,05). En el grupo asma se realizó test de ACTH cuando la excreción de CLO fue inferior a 1 DS (n=65), siendo la respuesta suprarrenal normal excepto en dos casos. *Conclusiones:* (1) Se han establecido los valores normales de la excreción de CLO en nuestra población infantil. (2) El tratamiento del asma con GCI a largo plazo con dosis medias de 650 µg/m<sup>2</sup>/día disminuye la excreción de CLO de modo fisiológico, ya que no modifica la capacidad de respuesta suprarrenal medida por el test de ACTH.

*An Esp Pediatr 1996;44:531-536.*

**Palabras clave:** Excreción de cortisol libre en orina; Niños normales; Niños asmáticos; Glucocorticoides inhalados.

## URINARY FREE CORTISOL VALUES IN NORMAL AND ASTHMATIC CHILDREN WITH PROLONGED INHALED GLUCOCORTICOIDS

**Abstract.** *Objective:* To assess urinary free cortisol (UFC) excretion in 24 hour urine samples collected from asthmatic children treated with inhaled glucocorticoids (IGC). *Patients and methods:* A retrospective cohort study was performed on a group of 358 children between the ages of 3 and 14 years. The children were divided into two

groups, a normal population (n = 108) and an asthma group (n = 250). These children were treated uninterruptedly with IGC (mean dose 676 µg/day) during 17 ± 8 months with budesonide (n = 221) or beclomethasone (n = 29) in dry powder (n = 167) or MDI with spacer chamber (n = 83). We considered the 24 hour urine sample valid when creatinine levels in blood and urine, as well as creatinine clearance, were normal. We determined UFC with a specific direct radioimmunoassay after cortisol extraction with dichloromethane. We performed a short ACTH test to assess the subnormal adrenocortical function when UC excretion in AG was less than -1SD. *Results:* UFC excretion was 81.98 ± 32.12 nmol/m<sup>2</sup>/day in the asthma group. There was no correlation between UFC and the mean dose of IGC, total dose given, device used for inhalation, time of treatment or oral glucocorticoid series. The subgroup treated with beclomethasone presented UF rates lower than the subgroup treated with budesonide. Except for two cases, the ACTH test performed in the AG had normal adrenocortical responses. *Conclusion:* 1) We established the normal values for UFC excretion in our pediatric population. 2) The long term asthma treatment with glucocorticoids at mean doses of 650 µg/m<sup>2</sup>/day decrease physiologically the UFC excretion since the adrenocortical response remains within the normal range.

**Key words:** Urinary free cortisol values; Normal children; Asthmatic children; Inhaled glucocorticoids.

## Introducción

La seguridad y el riesgo del tratamiento del asma con glucocorticoides inhalados (GCI) han sido el objeto de numerosos estudios centrados en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (EHHS), en el metabolismo óseo y en el crecimiento.

Respecto al EHHS, la mayoría de los trabajos realizados en niños han evaluado los efectos en series cortas o con dosis menores de 400 µg/día y en períodos breves de tratamiento<sup>(1)</sup>. Como medida del efecto se ha utilizado la disminución de la excreción de cortisol mediante diversos estudios funcionales: unos, midiendo la función suprarrenal basal [el cortisol plasmático matutino en muestra aislada, la excreción de cortisol libre en orina de 24 horas (CLO) o durante la noche y el cortisol plasmático integrado nocturno o de 24 horas] y otros, midiendo la respuesta del EHHS a estímulos diversos (como la corticoliberina, la ACTH y la metopirona) o al estrés (la hipoglucemia inducida por insulina).

En general, no hay consenso sobre la prueba funcional más sensible, más específica y clínicamente más relevante para el estudio de los posibles efectos secundarios de los GCI como tratamiento del asma:

- El test de tolerancia a la insulina se considera como el ide-

\*Este trabajo ha sido financiado en parte mediante un Premio SEPAR 93<sup>o</sup> concedido por la Fundación Española de Patología Respiratoria (FEPAR) Sección de Neumología Pediátrica, <sup>1</sup>Servicio de Análisis Clínicos y <sup>2</sup>Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Aránzazu. San Sebastián.

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

*Recibido:* Marzo 1995

*Aceptado:* Septiembre 1995

al para el diagnóstico de la insuficiencia primaria del EHHS<sup>(2,3)</sup>. Tiene morbilidad, lo que contraindica su uso.

- El test de la metopirona correlaciona muy estrechamente con el test de tolerancia a la insulina y es un buen indicador del funcionalismo del sistema EHHS<sup>(4)</sup>. Sus limitaciones son la morbilidad y el ingreso hospitalario.

- El test de ACTH mide estrictamente la respuesta a la ACTH y no se considera como un test del eje<sup>(5)</sup>, pero muestra una correlación estrecha con el test de tolerancia a la insulina<sup>(6)</sup>. Su sensibilidad es alta para el diagnóstico de enfermedad hipofisaria primaria<sup>(3)</sup> y menor para el estudio del tratamiento con esteroides exógenos<sup>(7)</sup>. Se han comunicado pacientes tratados con GCI que tenían una secreción integrada de cortisol plasmático baja y una respuesta normal a la ACTH<sup>(8)</sup>.

- El cortisol integrado plasmático puede medirse en períodos de 12 horas (diurno o nocturno) o de 24 horas, con muestras extraídas cada 30 minutos<sup>(9,10)</sup>. Es un método de sensibilidad y especificidad muy elevadas para detectar pequeños cambios en la secreción basal de cortisol.

- La medida de cortisol matutino en muestra aislada está muy extendida como medida de control de la corticoterapia inhalada, aun siendo el test menos sensible. Hay constancia de que los valores normales de cortisol matutino no excluyen disfunción del EHHS, ni los valores bajos lo confirman<sup>(11)</sup>.

- El cortisol libre en orina de 24 horas (CLO) representa una medida integrada de la secreción de corticoides endógenos. En la circulación sanguínea el cortisol se encuentra en su mayoría ligado a las proteínas plasmáticas y se excreta a nivel renal en forma de metabolitos. La parte no ligada, la que realmente es activa en la circulación, se filtra en el glomérulo renal y se excreta por la orina (CLO). De esta forma, la cuantificación del CLO refleja la cantidad de cortisol libre sérico correlacionándose estrechamente con la producción total de cortisol<sup>(12)</sup> así como con el test de tolerancia a la insulina<sup>(13)</sup>, lo que valida su uso como test de despistaje de disfunción del EHHS. Algunos estudios recientes<sup>(14)</sup> sugieren que la excreción de CLO es una medida más sensible que el cortisol plasmático o que los tests de estimulación suprarrenal para diagnosticar la insuficiencia suprarrenal. De ello se derivan las recomendaciones<sup>(15)</sup> de medir el CLO cada 6 ó 12 meses (si se trata el asma con GCI a dosis altas o bajas) y antes de realizar cirugía programada, junto con el test de ACTH antes de la práctica de cirugía mayor.

Por estos motivos hemos elegido estudiar los posibles efectos de los GCI sobre el EHHS mediante la excreción de CLO en una muestra poblacional amplia tratada a largo plazo con GCI, continuando con la línea de investigación de otros estudios previos<sup>(16)</sup>.

## Material y métodos

### Diseño

Estudio de cohortes, retrospectivo. Cohorte uno, medida de la excreción de CLO en la población normal. Cohorte dos, medida de CLO en una población asmática tratada con glucocorticoides inhalados.

## Población normal

Hemos utilizado muestras de orina de 24 horas congeladas a  $-60^{\circ}\text{C}$  de un estudio en nuestra población de parámetros biológicos normales en orina<sup>(17)</sup>. La procedencia de los niños fue de la consulta externa del Servicio de Cirugía Infantil (donde acudían para cirugía menor) o de la Sección de Nefrología Infantil (hermanos sanos de niños con patología renal). Todos los niños cumplieron los requisitos de (1°) ausencia de enfermedad renal o sistémica, (2°) exploración clínica normal, (3°) TA normal, (4°) tira reactiva (Combur 8, Boehringer<sup>R</sup>) en orina negativa y (5°) despistaje bioquímico y hematológico, normales.

De esta serie hemos analizado 108 muestras de orina de 24 horas que cumplieron con los requisitos de (a) creatinemia, (b) creatinuria y (c) aclaramiento renal de creatinina, en rangos normales para la edad (media  $\pm$  2 DS). Estas muestras correspondían a 108 niños entre 3 y 14 años (edad media  $9,9\pm 3,7$  años), distribuidos en 57 varones y 51 niñas, repartidos en grupos similares por años de edad.

*Determinaciones hormonales.* El CLO se determinó mediante radioinmunoensayo directo específico, utilizando el kit comercial Coat-a-Count-Cortisol (DPC<sup>R</sup>), previa extracción del cortisol de la orina con diclorometano. El coeficiente de variación intradía fue inferior al 15%.

*Análisis estadístico.* Estadística descriptiva básica, regresión lineal (para el estudio de la relación entre los valores del CLO y las variables cuantitativas edad y antropométricas) y análisis de la varianza (para el estudio de la relación entre el CLO y el sexo).

## Grupo asma

Se ha recogido ambulatoriamente orina de 24 horas en el intervalo comprendido entre las 8 a.m. de domingo y 8 a.m. del lunes en 299 ocasiones. Se ha exigido como control de calidad, para asegurar que la recogida de orina de 24 horas era correcta, que la creatinuria estuviera comprendida entre dos desviaciones estándar de la media de la población normal para nuestro laboratorio. En 49 ocasiones no se ha cumplido el criterio exigido y se han rechazado las muestras correspondientes.

Las 250 muestras restantes corresponden a niños diagnosticados de asma y controlados periódicamente en la consulta externa de la Unidad de Asma. La distribución por sexos fue 147 varones (58,8%) y 103 niñas (41,2%).

## Medicación

*Corticoides inhalados.* Recibieron budesonida 221 pacientes (167 mediante el dispensador de polvo seco Turbuhaler<sup>®</sup> y 54 con cámara espaciadora Nebuhaler<sup>®</sup>) y 29 niños dipropionato de beclometasona con cámara espaciadora Volumatic<sup>®</sup>. La dosis media fue  $676\pm 280$   $\mu\text{g}/\text{día}$  (rango 226-1.800  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) ( $638\pm 235$   $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ , rango 176-1.780  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ ) y el tiempo medio de duración del tratamiento  $511\pm 239$  días (rango 84-1.440 días).

*Corticoides orales.* Las crisis y/o reagudizaciones severas se trataron con  $\beta_2$ -agonistas a demanda y prednisona oral en tandas cortas de siete días en 83 casos. El número de tandas por año

Tabla I Valores de P correspondientes al ANOVA para cada parámetro bioquímico

CLO	Edad	Peso	Talla	SC	Peso/talla <sup>2</sup>
µg/24 horas	0,001	0,001	0,001	0,001	0,004
nmol/24 horas	0,001	0,001	0,001	0,001	0,004
µg/g creatinina	NS	0,04	NS	0,04	0,04
µg/dl	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla II Relación entre cortisol libre en orina y sexo

CLO (media ± DS)	Varones (n=57)	Niñas (n=51)	p
µg/24 horas	31,72 ± 15,16	28,07 ± 11,78	0,16
nmol/24 horas	87,56 ± 41,85	77,48 ± 32,52	0,16
nmol/m <sup>2</sup> /día	87,01 ± 34,26	76,36 ± 28,85	0,08

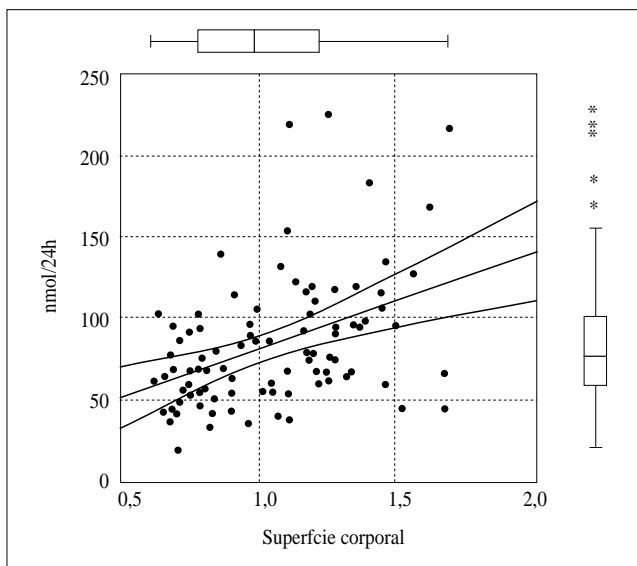


Figura 1. Relación entre SC en m<sup>2</sup> y excreción de CLO en nmol/24 h. Recta de regresión e IC al 95%. Box plots marginales para cada variable (los asteriscos representan "outside values", es decir, valores más alejados de 1,5 veces el rango intercuartil).

ha sido inferior a cinco en todos los casos: 60 casos recibieron una tanda, 13 casos dos tandas, ocho casos tres tandas y dos casos cuatro tandas. Dos pacientes necesitaron corticoides orales de forma prolongada; un caso durante seis semanas y otro durante 12 meses, ambos cada 48 horas en dosis única matutina.

El tiempo mínimo transcurrido entre la administración de corticoides y orales y la determinación de CLO fue de seis meses.

**Determinaciones hormonales y test de ACTH.** El CLO se determinó mediante la misma técnica que en la población normal. En los casos en que se realizó el test corto de ACTH<sup>(18)</sup>, se cuantificó ACTH y cortisol basales, y cortisol a los 30 y 60 minutos después de la estimulación con tetracosactrin endovenoso (0,250 mg). Se consideró test patológico si cumplía dos o tres de los criterios de disfunción suprarrenal descritos por Greig et al<sup>(19)</sup>.

**Análisis estadístico.** Estadística descriptiva con valores mínimos, máximos, rango, media, varianza, desviación estándar, error estándar, CV y mediana. Tabulación de frecuencias abso-

lutas y relativas, estas últimas en porcentajes para las variables cualitativas. Test de Mann-Whitney, test no paramétrico y/o ANOVA para estudiar si los valores de CLO tenían relación con la corticoterapia oral y/o tipo de utillaje empleado para dispensar la medicación. Estudio de las relaciones entre CLO y tiempo, dosis media, dosis por m<sup>2</sup> de superficie corporal, dosis total recibida, tandas de prednisona oral y utillaje, mediante análisis de regresión lineal simple, regresión multivariante y ANOVA.

## Resultados

### Población normal

Los 108 casos analizados tenían valores de creatininemia, creatinuria y aclaramiento de creatinina normales para la edad. El CLO, expresado en media y una desviación estándar, fue:

- CLO 30,0 ± 13,7 µg/24 horas
- CLO 82,8 ± 37,9 nmol/24 horas
- CLO 59,3 ± 54,5 µg/g creatinina
- CLO 4,0 ± 1,5 µg/dl

Los resultados expresados en µg/dl y en µg/g de creatinina no correlacionan con la edad, peso, talla ni la SC. Por el contrario, cuando los resultados se expresan en 24 horas tienen correlación estadística con las variables antropométricas estudiadas (Tabla I). Los valores de CLO obtenidos son 81,98 ± 32,12 nmol/m<sup>2</sup>/día (IC -95% 17,74 nmol/día) (Fig. 1). La posible correlación entre el CLO y el sexo no muestra significación estadística (Tabla II).

### Grupo asma

De las 250 muestras válidas de orina de 24 horas, se han obtenido los siguientes resultados de CLO expresados en media y una desviación estándar:

- CLO 23,45 ± 13,27 µg/24 horas
- CLO 64,72 ± 36,63 nmol/24 horas
- CLO 36,43 ± 20,78 µg/g creatinina
- CLO 58,69 ± 30,39 nmol/m<sup>2</sup>/día.

Si comparamos la población normal y el grupo asma mediante ANOVA y test de Kruskal-Wallis, son comparables respecto al sexo (p=0,29), pero son diferentes en cuanto a la excreción del CLO (p=0,001), la edad (p=0,002), el peso (p=0,001), la talla (p=0,002) y la superficie corporal (p=0,01). Por ello se han dividido los 358 casos en tres categorías, según la superficie corporal (Tabla III): categoría 1 (casos con SC < 1 m<sup>2</sup>), ca-

Tabla III Distribución por categorías de superficie corporal

Superficie corporal	Población normal	Grupo asma	Total
< 1 m <sup>2</sup>	57	90	147
1-1,5 m <sup>2</sup>	45	137	182
> 1,5 m <sup>2</sup>	6	23	29
Total	108	250	358

Tabla V Secreción de cortisol libre en orina y glucocorticoides inhalados

Subgrupos de tratamiento	Beclometasona	Budesonida
n	29	221
Media (nmol/m <sup>2</sup> /día)	48,51	60,03
Error estándar	5,61	2,03
<i>p</i> =0,055		

tegoría 2 (casos con SC 1-1,5 m<sup>2</sup>) y categoría 3 (casos con SC > 1,5 m<sup>2</sup>) (Tabla IV). El análisis estadístico (ANOVA y test de Kruskal-Wallis) muestra que en las tres categorías la población normal y el grupo asma son similares para todos los parámetro estudiados, excepto el CLO (Tabla IV):

- En la categoría 1, con la misma edad, peso, talla y SC, la población normal y el grupo asma sólo difieren en la excreción de CLO (*p*=0,001).

- En la categoría 2, con la misma edad, peso, talla y SC, la población normal y el grupo asma sólo difieren en la excreción de CLO (*p*=0,05).

- En la categoría 3, no existen diferencias significativas para ninguna de las variables estudiadas.

El valor medio de CLO en el grupo asma (58,69±30,39 nmol/m<sup>2</sup>/día) es significativamente menor que el valor medio de la población normal (81,98±32,12 nmol/m<sup>2</sup>/día) (*p*<0,05) (Fig. 2). No existe correlación estadística entre el CLO y el tiempo de tratamiento, la dosis total, la dosis media administrada de corticoides inhalados (en µg/día y por m<sup>2</sup> de superficie corporal), el número de tandas de prednisona oral recibidas y/o el dispositivo utilizado para dispensar la medicación.

En cambio, al estudiar el CLO frente al tipo de GCI administrado, sí se observa correlación estadísticamente significativa (*p*=0,05) con una menor excreción de CLO en el subgrupo tratado con beclometasona frente al subgrupo tratado con budesonida (Tabla V). Ambos subgrupos fueron tratados con dosis y durante tiempos similares (NS).

**Test de ACTH.** Se ha realizado en 65 casos que presentaban CLO inferior a 1 DS. Los valores medios de ACTH han sido 6,40±3,81 pmol/L. Respecto al cortisol, han cumplido dos o más criterios de Greig<sup>(19)</sup> dos casos, de los cuales uno había es-

Tabla IV Resultados comparativos de la excreción de CLO

Superficie corporal	Población normal	n	Grupo asma	n	<i>p</i>
<1m <sup>2</sup>	85,56	57	59,57	90	0,001
1-1,5 m <sup>2</sup>	69,46	45	59,47	137	0,05
>1,5 m <sup>2</sup>	66,09	6	50,65	23	0,15

Valores de CLO expresados en nmol/m<sup>2</sup>/día

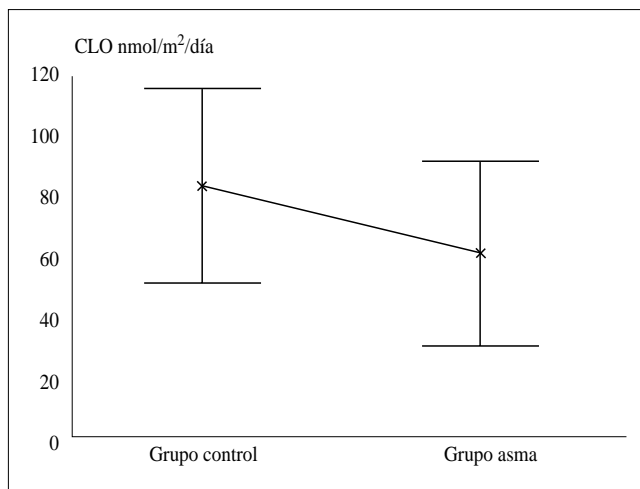


Figura 2. Excreción de CLO. Valores medios ± 1 DS en ambos grupos.

tado bajo tratamiento crónico con corticoides orales antes de entrar en el estudio.

### Comentarios

Para la determinación del CLO es preciso disponer de una recogida estricta de orina de 24 horas. Siendo la diuresis en el niño variable, dependiente del peso y de la superficie corporal, ¿cómo sabemos que el volumen corresponde a la diuresis normal de 24 horas? Este problema ha sido abordado en la literatura médica de dos maneras: una, relacionando el cortisol en orina con la creatinuria (índice cortisol<sub>o</sub>/Cr<sub>o</sub>); otra, recogiendo la diuresis de dos o más días consecutivos y analizando el cortisol en la orina correspondiente a la de mayor Cr<sub>o</sub>, metodología que no garantiza que el volumen de orina recogido sea correcto. El índice cortisol<sub>o</sub>/Cr<sub>o</sub>, según nuestros resultados, no correlaciona con la edad y talla; el resto de los parámetros antropométricos estudiados tienen menor significación estadística que otros índices.

Por tanto, parece razonable que dispongamos de parámetros biológicos normales en orina de 24 horas para compararlos con las muestras a analizar. En ausencia de enfermedad renal, la creatinuria en mg/kg/24 horas la consideramos patrón aceptable como control de calidad de la muestra problema si ésta se encuentra entre ± 2 DS.

Los valores normales de CLO están mal definidos en la literatura médica. Las publicaciones incluyen pocos sujetos o volúmenes insuficientes de orina<sup>(20-24)</sup>. En 1991 cuando Gomez et al<sup>(25)</sup> establecen como valores normales 103,4 ± 41,6 nmol/m<sup>2</sup>/día en varones y 88 ± 48,5 nmol/m<sup>2</sup>/día en niñas. Nuestros resultados son parecidos aunque inferiores, pero con un intervalo de confianza más estrecho y, con respecto al sexo, la diferencia en nuestra serie está muy próxima a la significación estadística establecida por dichos autores.

Respecto a la excreción de CLO, observamos que disminuye en los asmáticos tratados con GCI respecto a la población normal, y que esta disminución no se correlaciona con la edad, peso, talla, sexo ni superficie corporal. Este hecho ya fue referido por Bisgaard et al<sup>(12)</sup> en un estudio prospectivo, doble ciego, de grupos paralelos en 30 niños asmáticos tratados con beclometasona y budesonida en dosis escalonadas de 200, 400 y 800 µg/día, de 4 semanas de duración cada una. Encontraron una disminución del CLO dosis-dependiente. El test de ACTH, midiendo cortisol y androstenodiona fue normal y no hubo diferencias entre grupos de tratamiento. De igual modo, Pedersen et al<sup>(26)</sup> comunicaron que la supresión adrenal puede ser más intensa con dosis altas de beclometasona que con dosis elevadas de budesonida (1.000 a 1.200 µg/día).

En cambio, en nuestro estudio, la disminución de la excreción de CLO no se correlaciona con el tiempo, la dosis de GCI ni con las tandas de corticoides orales recibidas. El hallazgo puede deberse, bien al diseño del estudio, bien a las dosis empleadas, lo que nos impide concluir afirmando que no exista correlación entre CLO y dosis dispensada de GCI.

Respecto al tipo de glucocorticoide inhalado, los niños tratados con beclometasona y los tratados con budesonida no se diferenciaron en las dosis ni el tiempo de tratamiento. Sin embargo, el grupo tratado con beclometasona mostró una excreción de CLO significativamente menor que el grupo tratado con budesonida. Similares resultados han sido comunicados por Löfdahl et al<sup>(27)</sup>, utilizando dosis elevadas de GCI y midiendo cortisol matutino en muestra aislada, y por otros autores<sup>(12,26,28)</sup>. En cambio otros trabajos presentan resultados opuestos tanto para dosis elevadas como para dosis bajas<sup>(29-31)</sup>. En nuestro estudio no podemos afirmar que la diferencia de la excreción de CLO sea debida al tipo de GCI ya que el diseño de la investigación no estuvo dirigido a valorar este efecto y, por tanto, no soportaría esa conclusión.

Conocidos los resultados del presente trabajo la reflexión que nos planteamos es saber si la disminución del CLO bajo tratamiento con GCI responde a una situación fisiológica de la homeostasis o esta disminución corresponde a una disfunción real del EHHS que ha conducido a una atrofia suprarrenal. Por ello realizamos el test de ACTH en los casos con CLO inferior a 1 DS, observando dos casos con resultado patológico, uno de los cuales estuvo tratado con corticoides orales a largo plazo antes de su inclusión en el estudio. Dado que el test de ACTH es normal suponemos que no hay disfunción suprarrenal ya que la reserva suprarrenal frente al estímulo con tetracosactrin está intacta.

Nuestros hallazgos sustentan el criterio de que los GCI a las dosis y tiempo que hemos manejado no modifican substancialmente el EHHS y la capacidad de respuesta suprarrenal. Sin embargo no debemos olvidar las dudas metodológicas comentadas, motivos por los que controlamos los tratamientos con GCI superiores a seis meses determinado CLO y realizando el test de ACTH cuando el CLO es inferior a 1,5 DS (< 30 nmol/m<sup>2</sup>/día), hasta no disponer de técnicas exploratorias más sensibles y más específicas.

## Conclusiones

1. Se han establecido los valores normales de la excreción de CLO en niños.

2. El tratamiento del asma en el niño con glucocorticoides inhalados a largo plazo con dosis medias inferiores a 650 µg/m<sup>2</sup>/día, disminuye la excreción de CLO de modo fisiológico, ya que no modifica la capacidad de respuesta suprarrenal.

## Bibliografía

- 1 Pedersen S. Safety aspects of corticosteroids in children. *Eur Respir Rev* 1994;**4**:33-43 .
- 2 Clayton RN. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Br Med J* 1989;**298**:271-272.
- 3 Stewart PM, Corrie J, Seckl JR, Edwards CRW, Padfield PL. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Lancet* 1988;**i**:1208-1210.
- 4 Staub JJ, Noelpp B, Girard J, Baumann JB, Graf S, Ratcliffe JG. The short metyrapone test: comparison of the plasma ACTH response to metyrapone and insulin-induced hypoglycaemia. *Clin Endocrinol* 1979;**10**:595-601.
- 5 Kehlet H, Binder C. Value of an ACTH test in assessing hypotalamic-pituitary-adrenocortical function in glucocorticoid-treated patients. *Br Med J* 1973;**2**:147.
- 6 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.
- 7 Cunningham SK, McKenna TJ. Normal cortisol response to corticotrophin in patients with secondary adrenal failure. *Arch Intern Med* 1983;**143**:2276-2279.
- 8 Tabachnik E, Zadik Z. Diurnal cortisol secretion during therapy with inhaled beclomethasone dipropionate in children with asthma. *J Pediatr* 1991;**118**: 294-297.
- 9 Law CM, Marchant JL, Honour JW, Preece MA, Warner JO. Nocturnal adrenal suppression in asthmatic children taking inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1986;**i**:942-944.
- 10 Phillip M, Aviram M, Zadik Z, Giat Y, Levy J, Tal A. Integrated plasma cortisol concentration in children with asthma receiving long-term inhaled corticosteroids. *Pediatr Pulmonol* 1992;**12**:84-89.
- 11 Schlaghecke R, Kornely E, Santen RTH, Ridderskamp P. The effect of longterm glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal response to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992;**326**:226-230.
- 12 Bisgaard H, Damkjaer-Nielsen M, Andersen B, Andersen P, Foged N, Fuglsand G, Host A, Leth C, Pedersen M, Pelck I, Stafanger G, Osterballe O. Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclomethasone or budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1988;**81**:1088-1095 .

- 13 Brown PH, Blundell G, Greening AP, Crompton GK. Screening for hypothalamo-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatics taking high dose inhaled corticosteroids. *Respir Med* 1991;**85**:511-516.
- 14 Holt PR, Lowndes DW, Smithies E, Dixon GT. The effect of an inhaled steroid on hypothalamic-pituitary-adrenal axis: which tests should be used? *Clin Exp Allergy* 1990;**20**:145-149.
- 15 Kamada AK, Parks DP, Szeffler SJ. Inhaled glucocorticoid therapy in children: how much is safe? *Pediatr Pulmonol* 1992;**12**:71-72.
- 16 González Pérez-Yarza E. Contribución al estudio de la función suprarrenal bajo terapia con corticoides inhalados en el asma infantil. Tesis Doctoral. Universidad del País Vasco. Bilbao, 1994.
- 17 Urbietta MA, Arriola, M, Garrido A, Ugarte B, Areses R. Estudio HAURTXO. Valoración de creatinemia, creatinuria y aclaramiento de creatinina en niños normales. *Nefrología* 1991;**11**:327-331.
- 18 Pérez-Yarza EG, Garmendia A, Mintegui J, Callén MT, Garrido A, Emparanza JI, Albisu Y. Inhalación prolongada de budesonida en niños y respuesta suprarrenal. *Arch Bronconeumol* 1993;**29**:367-372.
- 19 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.
- 20 Beisel WR, Cos JJ, Horton R, Chao PY, Forsham PH. Physiology of urinary free cortisol excretion. *J Clin Endocrinol* 1964;**24**:887-893.
- 21 Nakamura J, Yakata M. Age- and sex-related differences in urinary cortisol levels. *Clin Chim Acta* 1984;**137**:77-80.
- 22 Franks RC. Urinary 17-hydroxycorticosteroid and cortisol excretion in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;**36**:702-705.
- 23 Siamopolou-Mavridou A, Mavridis AK, Vizandiadis A, Harsoulis P. Free cortisol immunoreactive levels in premature and full-term infants. *Acta Paediatr Scand* 1986;**75**:919-922.
- 24 Bertrand PV, Rudd BT, Weher PH, Day AJ. Free cortisol and creatinine in urine of healthy children. *Clin Chem* 1987;**33**:2047-2051.
- 25 Gomez MT, Malozowski S, Winterer J, Vamvakopoulos NC, Chrousos GP. Urinary free cortisol values in normal children and adolescents. *J Pediatr* 1991;**118**:256-258.
- 26 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.
- 27 Löfdahl C-G, Mellstrand T, Svedmyr N. Glucocorticoids and asthma. Studies of resistance and systemic effects of glucocorticoids. *Eur Respir J* 1984;**65**(Suppl 136):69-79.
- 28 Brown PH, Matusiewicz G, Shearing C, Tibi L, Greening AP, Crompton GK. Systemic effects of high dose inhaled steroids: a comparison of beclomethasone dipropionate (BDP) and budesonide (BUD). *Thorax* 1992;**48**:845.
- 29 Ebden P, Jenkins A, Houston G, Davies BH. Comparison of two high dose corticosteroid aerosol treatments, beclomethasone dipropionate (1,500 µg\*day<sup>-1</sup>) and budesonide (1,600 µg\*day<sup>-1</sup>), for chronic asthma. *Thorax* 1986;**41**:869-879.
- 30 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.
- 31 Baran D. A comparison of inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate in childhood asthma. *Br J Dis Chest* 1987;**81**:170-175.