Revisión

Reacciones adversas provocadas por corticoides inhalados en asmáticos adultos. Una revisión sistemática

Adverse reactions of inhaled corticosteroids in asthmatic adults. A systematic review

Angel de Jesús Radilla-López [1] **y Martha A. Sánchez-Rodríguez**[2*]

[1] Alumno del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM
[2] Profesora de Tiempo Completo de la Carrera de QFB. Asesora del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

Resumen

Antecedentes: El asma es una enfermedad crónica tratada principalmente con corticosteroides inhalados (CSI), los cuales poseen efectos antiinflamatorios, pero también pueden causar reacciones adversas locales y sistémicas, con evidencia variable. **Objetivo**: Sintetizar el conocimiento sobre las reacciones adversas de los CSI en personas asmáticas, en comparación con sujetos no asmáticos, sin tratamiento o con placebo. **Método**: Se realizó una revisión sistemática siguiendo PRISMA 2020. Se buscaron estudios experimentales y observacionales en nueve bases de datos (PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, Dialnet, TesiUNAM, Google Scholar) hasta el 17 de diciembre de 2023, con los términos "asthma, inhaled corticosteroid, adverse effects" en inglés y español. **Resultados**: Se seleccionaron 23 artículos de 654 identificados. Las reacciones más reportadas fueron supresión de cortisol y disminución de densidad mineral ósea (DMO), especialmente con dosis superiores a las terapéuticas y tratamientos prolongados. No se observaron efectos relevantes con uso a corto plazo o dosis terapéuticas. La información sobre efectos locales fue limitada e inconsistente. La calidad metodológica fue aceptable. **Conclusión**: Los principales efectos adversos identificados fueron la disminución de cortisol y de DMO. Se requieren más estudios con tratamientos prolongados para establecer riesgos con mayor certeza.

Palabras clave: Corticoides inhalados, reacciones adversas, asmáticos, efectos sistémicos, efectos óseos.

Abstract

Background: Inhaled corticosteroids (ICS) are the main treatment for asthma due to their anti-inflammatory effects, but they may cause adverse systemic and local reactions. **Objective**: To review the main adverse effects of ICS in asthmatic patients compared to non-asthmatics, untreated asthmatics, or those receiving placebo. **Methods**: A systematic review was conducted following PRISMA 2020 guidelines. Experimental and observational studies were identified across nine databases (PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, Dialnet, TesiUNAM, Google Scholar) up to December 17, 2023, using the keywords "asthma," "inhaled corticosteroid," and "adverse effects," and their synonyms in English and Spanish. **Results**: Of 654 records identified, 23 studies met eligibility criteria. Eleven reported skeletal and seven systemic adverse effects, with the most frequent being cortisol suppression and decreased bone mineral density (BMD), typically associated with long-term use at doses double or more than therapeutic. No adverse effects were found with short-term use or therapeutic doses. Evidence on local reactions was scarce and inconsistent. The methodological quality of studies was acceptable. **Conclusions**: The most frequently observed adverse effects were cortisol suppression and BMD reduction. Further studies with longer treatment durations are needed to better define long-term risks.

Keywords: Inhaled corticosteroids, adverse reactions, asthmatics, systemic effects, bone effects.

Correspondencia: Dra. Martha A. Sánchez-Rodríguez
E.mail: masanrod@comunidad.unam.mx
Artículo recibido: 6 de enero de 2025
Artículo aceptado: 30 de mayo de 2025

Radilla-López AJ y Sánchez-Rodríguez MA . Reacciones adversas provocadas por corticoides inhalados en asmáticos adultos. Una revisión sistemática. CyRS. 2025; 7(1): 77-116
https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2025.7.1.7

Introducción

El asma es una enfermedad crónica de las vías respiratorias que afecta más de 300 millones de personas en todo el mundo, se prevé un aumento de 100 millones para 2025.[1,2] En la última década se incrementó la prevalencia de esta enfermedad, tanto a nivel nacional como mundial, afectando a más de 330 millones de personas en el mundo.[3]

El proceso asmático se caracteriza por inflamación de las vías respiratorias, que puede ser de aguda a crónica, provocada por eosinófilos inflamados, linfocitos Th2 activados, niveles elevados de IgE e hiperplasia de células caliciformes, lo que provoca una hiperreactividad de las vías respiratorias y la remodelación del epitelio.[4] Cuando el asma es grave se incrementan los niveles de citocinas como IFN-γ, IL-27, TNF-α, e IL-17, con un infiltrado granulocítico diverso en las vías respiratorias.[5,6]

Debido a esta reacción inflamatoria, entre los principales tratamientos para el asma incluyen corticosteroides inhalados (CSI), inhibidores de la fosfodiesterasa, modificadores de leucotrienos y agonistas de los receptores adrenérgicos β2 de acción corta y prolongada.[7] Los corticosteroides inhalados poseen propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, mejorando la dinámica pulmonar de forma más eficaz que los broncodilatadores, por lo que es considerada la estrategia más eficaz en el tratamiento del asma a largo plazo;[8] aunque su poder antiinflamatorio es bajo, por lo que se utilizan en ocasiones en combinación con antiinflamatorios.[9]

Uno de los problemas que presentan los medicamentos a largo plazo es la generación de reacciones adversas, estas son una respuesta no deseada causalmente atribuible al medicamento que puede ser de leve a grave, incluyendo la muerte.[10]

En este sentido, las principales reacciones adversas locales del uso de los CSI son la disfonía y candidiasis, sobre todo a dosis altas y a largo plazo. Otros efectos secundarios faríngeos y laríngeos son dolor de garganta, tos, y habla baja o fuerte. Así mismo, pueden producir reacciones adversas sistémicas como hinchazón y atrofia de la piel, ganancia de peso, cataratas, glaucoma, disminución de la densidad mineral ósea (DMO), fracturas y supresión de la función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS), además de diabetes mellitus.[11] Estas reacciones adversas no se presentan siempre con todos los CSI, ni en todas las edades, siendo aparentemente dependiente del fármaco y la dosis, provocando una inconsistencia en la información.[12,13]

En este sentido, se encontró una revisión sistemática sobre el tema que se centró particularmente en los efectos sobre las glándulas suprarrenales, el crecimiento, los huesos, los ojos y la piel en voluntarios sanos (niños y adultos asmáticos), cuyos principales resultados fueron cualitativos debido a la amplia variación en los criterios de valoración seleccionados para un efecto específico.[14]

Por otra parte, una segunda revisión llevada a cabo por Patel *et al*. (2020), se evaluó la pérdida de mineral óseo (densidad ósea o fracturas), infecciones respiratorias (neumonía, tuberculosis o micobacterias no tuberculosas), efectos oftálmicos (cataratas/glaucoma) y diabetes, en adultos con asma, aunque tuvieron un pequeño número de estudios elegibles y una gran variedad de formas de medición, principalmente de los efectos óseos.[15]

En este marco, el propósito de este estudio es presentar una síntesis del conocimiento sobre las principales reacciones adversas provocadas por los CSI en sujetos asmáticos comparado con no asmáticos, asmáticos sin tratamiento o placebo, a través de una revisión sistemática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

El estudio se llevó a cabo acorde con los lineamientos de PRISMA-2020 (del inglés, P*referred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), (Apéndice A).[16] Para tal efecto,

se realizó la búsqueda exhaustiva de artículos científicos en las plataformas *PubMed, Scopus, Web of Science*, LILACS, SciELO y Dialnet, así como en literatura gris utilizando TesiUNAM y Google académico. La búsqueda se realizó entre todos los artículos publicados hasta el 17 de diciembre del 2023. Se formuló la pregunta de investigación siguiendo el acrónimo PICO (población, intervención, comparación y resultado), en donde:

P: pacientes asmáticos adultos;
I: corticoides inhalados de cualquier tipo;
C: no asmáticos, asmáticos sin tratamiento o placebo;
O: cualquier reacción adversa.

Para responder la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las principales reacciones adversas de los corticosteroides inhalados en sujetos asmáticos adultos?

La estrategia de búsqueda principal utilizada, siguiendo el acrónimo, se encuentra en el apéndice B. La estructura base de la búsqueda fue:

((("Asthma"[Mesh] patient OR "bronchial asthma" OR "asthma attack" OR "asthmatic" OR "suffocation" OR "cardiac asthma") AND ("Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR "inhaled corticoid" OR "Corticoids" OR "Corticosteroid" OR "Corticosteroids") AND ("Adverse effects" [Subheading] OR "adverse impact" OR "negative impact" OR "adverse effect" OR "negative effects" OR "harmful effects" OR "negative effect" OR "negative effects "OR "side effects")))

También se realizó una búsqueda en otras revisiones sistemáticas,[14,15] para identificar estudios que pudieran ser potencialmente incluidos en la revisión y que no surgieron en la revisión primaria.

La búsqueda fue llevada a cabo por dos revisores de manera independiente (ADJR-L y MAS-R). Se evaluaron de forma independiente los títulos y resúmenes identificados a través de la estrategia de búsqueda. En caso de discrepancias, se discutieron entre los dos revisores. Se incluyeron (a) ensayos clínicos aleatorios simples o doble ciego, estudios cuasi-experimentales, estudios observacionales (casos y controles y transversales analíticos); (b) que reportan el uso de cualquier corticosteroide inhalado como tratamiento farmacológico antiinflamatorio; (c) que estén en idioma inglés o español; (d) con adultos de 18 años o más; (e) adultos con asma (f) tiempo abierto de exposición del tratamiento y dosis; (g) que tengan como grupo de comparación placebo o sin tratamiento.

Los criterios de exclusión de los estudios fueron: (a) pacientes con EPOC; (b) corticosteroides orales, sistémicos, intravenosos, subcutáneos, o parenterales; (c) mujeres embarazadas; (d) estudios de series de casos, revisiones narrativas, sistemáticas y metaanálisis; (e) pacientes que ya tenían la reacción adversa, (f) estudios de prevalencia, y (g) estudios de dosis-respuesta.

Como resultados primarios se incluyeron: duración de tratamiento, dosis, comparador; las reacciones adversas (oftálmicas, dérmicas, sistémicas, óseas, infecciosas, locales).

Extracción de los datos

Una vez que los estudios fueron seleccionados, un revisor realizó la extracción de los datos. Los datos extraídos para la revisión sistemática incluyeron el primer autor, el año de publicación, diseño de los estudios, total de participantes por grupo, tratamiento (dosis), duración de tratamiento, forma de medición, resultado de la intervención y comparador utilizado. El segundo revisor corroboró que la extracción fuera adecuada.

Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios

Se realizó una revisión minuciosa de los artículos seleccionados en texto completo para eliminar

los que no cumplieran con los criterios de elegibilidad establecidos. Posteriormente se evaluó el sesgo utilizando las herramientas adecuadas según el diseño de estudio. Para el riesgo del sesgo de estudios cuasi-experimentales se utilizó el ROBINS-1 de la Colaboración Cochrane empleando el *software Review Manager* (RevMan) versión 5.4.1.1 para calificarlo. Dicha herramienta considera 7 ítems para la evaluación: (I) sesgo debido a confusores, (II) sesgo debido a la selección de participantes, (III) sesgo en la clasificación de intervenciones, (IV) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas, (V) sesgo debido a la falta de datos, (VI) sesgo en la medición de resultados, (VII) sesgo en la selección de los resultados informados. En el caso de los ensayos clínicos fue usado el RoB2 de la misma Colaboración Cochrane que contempla los ítems: (I) generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección), (II) ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), (III) cegamiento de participantes y personal (sesgo de pertinencia), (IV) cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección), (V) datos de resultado incompletos (sesgo de deserción), (VI) informes selectivos (sesgo de informes), (VII) otro sesgo. Para los diseños observacionales se utilizó la escala Newcastle-Ottawa para estudios de casos y controles/transversales analíticos. Está herramienta incluye varios reactivos de respuesta cerrada que permiten identificar los posibles sesgos en los estudios y evalúa la selección, comparabilidad y exposición. Una mayor calificación indica menos sesgos y, por lo tanto, mejor calidad.

Ambas herramientas clasifican los dominios como bajo, moderado y alto riesgo de sesgo.

Evaluación de resultados

Para esta evaluación se consideró el grupo comparador, el principio activo del CSI utilizado, la dosis, el tiempo de exposición, marcador utilizado para verificar la presencia de la reacción adversa; y como datos cuantitativos se obtuvieron las medias, desviaciones estándar o rango, o porcentaje de cambio.

RESULTADOS

Búsqueda de la literatura

El número total de artículos encontrados a partir de la búsqueda fue de 654 estudios. Después de eliminar duplicados, se revisó título y resumen excluyéndose 584, por lo que 46 fueron analizados de texto completo, de los cuales 16 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad y se excluyeron 30 por diferentes motivos (Apéndice C). Asimismo, se incluyeron otros 7 estudios de otras fuentes, encontrados en dos revisiones sistemáticas publicadas sobre el mismo tema, una en 1999,[14] y otra en 2020.[15] Por tal motivo, se incluyeron 23 estudios en esta revisión (Figura 1).

Características de los estudios incluidos

De los estudios incluidos, se encontraron en total 7 reacciones adversas reportadas. Se observó que, para los efectos oftálmicos, candidiasis, infección por micobacterias no tuberculosas y neumonía solo hay un reporte científico de cada uno (Cuadro 1).

Para la revisión sistemática se incluyeron los efectos sistémicos y los óseos, por ser los reportados con mayor frecuencia. Las reacciones de disfonía y candidiasis se presentan en el Apéndice D.

Análisis cualitativo

El efecto sistémico reportado por los 7 ensayos clínicos es sobre los niveles de cortisol, ya sea sérico/plasmático o urinario, y algunos también muestran los niveles de hormona adenocorticotrófica (ACTH). La duración del tratamiento fue de 3 a 6 semanas, un artículo no indica la duración del tratamiento.[18] El cortisol sérico/plasmático disminuye después de 6 semanas con el uso de dipropionato de beclometasona (DPB) con dosis de 1600 µg/d[20] y propionato de fluticasona (PF) a 500 µg/d.[21], pero no con la combinación furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI)

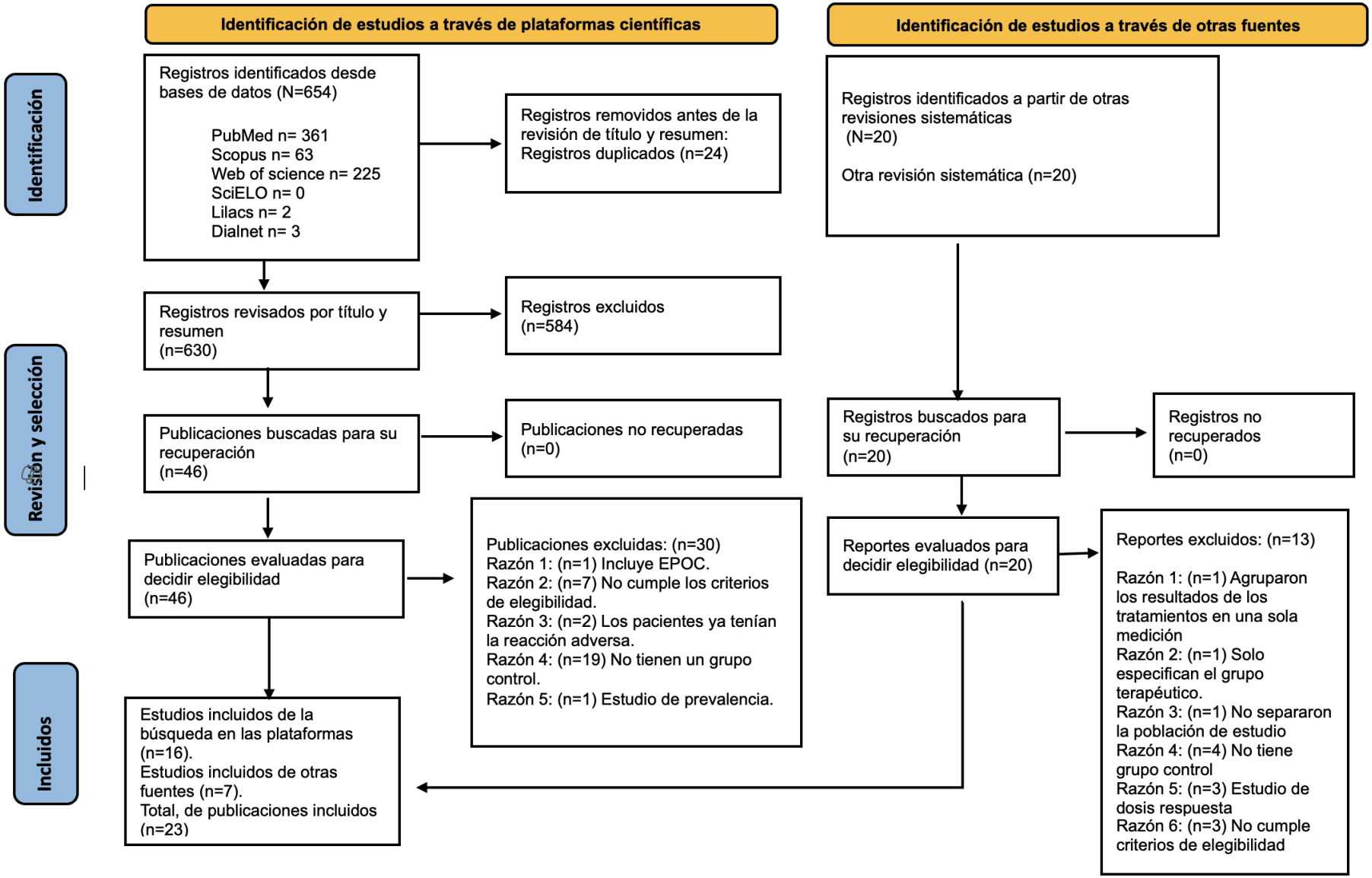

Figura 1. Diagrama de PRISMA sobre la selección de estudios.

Cuadro 1. Principales reacciones adversas

Reacción adversa	Números de artículos encontrados	Número y tipo de estudio
Efectos óseos	11	1 cuasi-experimental 3 ensayos clínicos 1 casos y controles 6 transversales analíticos
Efectos sistémicos	7	7 ensayos clínicos
Disfonía	4	1 ensayo clínico 2 transversales analíticos 1 caso y controles
Candidiasis	1	Transversal analítico
Efectos oftálmicos	1	Ensayo clínico aleatorizado
Infección por micobacterias no tuberculosas	1	Cohortes
Infección por neumonía	1	Transversal analítico

que no mostró ningún cambio. En 4 semanas, la disminución se observa con dosis altas de PF (Cuadro 2).[19,23]

Los efectos óseos se centran en la medición de la densidad mineral ósea (DMO) principalmente de columna y cuello femoral, lo cual se reportó en los 11 estudios incluidos; además, cuatro también midieron osteocalcina. El tiempo de seguimiento abarca de 3 meses hasta 16 años. En dos años o más se observó una disminución de la DMO a nivel lumbar con DPB en dosis elevadas no especificas,[24,27,30] sin efecto dañino con PF,[26] budesónida o DPB[33] en dosis terapéutica. Se reportó una disminución de los marcadores óseos al comparar contra placebo o control.[24,27,29,30,32,34] Solo en un estudio se reportó una disminución de la densidad ósea con 1 año de tratamiento, pero la medición se llevó a cabo con el índice de perfil óseo ecográfico obtenido por ultrasonido (UPOE)[29] (Cuadro 3).

Cuadro 2. Estudios sobre efectos sistémicos de las reacciones adversas.

Autor (año)	Diseño	Población	Tratamiento (Dosis)	Duración	Parámetros de medición	Resultados
Allen *et al.* (2013)[17]	Estudio clínico aleatorizado multicéntrico, doble ciego.	Placebo:58 FF/VI de 100/25µg :56 FF/VI de 200/25µg: 56 Brazo control Prednisolona: 15	Tratamientos: 1.FF/VI 200/25µg + placebo 2.FF/VI 100/25µg + placebo 3.Placebo Inhalación + placebo de capsulas. 4.Inhalación de placebo prednisolona de 10 mg.	6 semanas	Cortisol sérico de 0 a 24 h.	Razón del cortisol sérico basal de 0 a 24 h Tratamientos / Razón de media geométrica: Activo / Placebo FF/VI 100/25 µg: 0.98 / 0.99 FF/VI 200/25 µg: 0.96 / 0.99 Brazo control Prednisolona: 0.33 / 0.99
Clark *et al.* (1996)[18]	Ensayo clínico doble ciego.	12 pacientes 5 mujeres 6 hombres	1.PF (250 µg por actuación). 2.Budesónida (Inhalador de dosis medidas (200 µg por actuación). 3.Placebo: En dosis de 400 µg, 1000 µg.	No indican la duración del tratamiento.	Nivel de cortisol sérico, y la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) en plasma, y el cortisol libre urinario (nmol).	Resultados del placebo, budesónida (B) y fluticasona (FP) a diferentes niveles de dosis (µg) sobre los niveles séricos de cortisol y ACTH en plasma y la excreción urinaria libre de cortisol. Marcador / Pbo / B400/PF500 / B1000/PF1000 / B1600/PF1500 / B2000/PF2000 Cortisol sérico (nmo/L): 325 / 339 ± 335 / 305±302 / 272±212 / 243±112** ACTH plasmática (ng/L): 33 / 32±30 / 30±26 / 28±22* / 28.2±19** Cortisol libre urinario (nmol/10 horas): 49 / 37±20** / 21±24 / 25±9** / 26±11** . *p<0,05; ** p<0,01.

Cuadro 2. Estudios sobre efectos sistémicos de las reacciones adversas (continuación).

Autor (año)	Diseño	Población	Tratamiento (Dosis)	Duración	Parámetros de medición	Resultados
Harrison *et al*. (2001)[19]	Ensayo clínico doble ciego, doble simulado de grupos paralelos	n=77 31 sujetos con asma moderadamente grave 46 sujetos sanos	Con asma: 1.FP 1500 µg/día o BUD 1600 µg/día. Sujetos sanos: 2.PF 1500 µg/día o budesónida de 1600 µg/día o placebo.	7 días de tratamiento sujetos sanos. En los sujetos asmáticos se prolongó a 21 días.	Niveles cortisol sérico	Porcentaje de cambio del basal menos los 28 días de tratamiento. Marcadores: Cortisol sérico (nmol/l) Tratamientos: Placebo: 2± 5 %; BUD: -4 ± 4 %; PF: -10±10 %
Hämäläinen *et al*. (2000)[20]	Ensayo clínico doble ciego, doble simulado de grupos paralelos.	n=15 voluntarios sanos	1.DPB 800 µg/día o 1600 µg/día mediante Easyhaler. 2.DPB 800 µg/día o 1600 µg/día mediante Diskhaler 3.Placebo mediante Easyhaler.	6 semanas	Cortisol sérico matutino (nmol/L) a las 08.00 horas y cortisol creatinina (nmol/mmol) en orina.	Marcador / Tratamientos: Placebo; Easyhaler 800 µg/día; Diskhaler 800 µg/día; Easyhaler 1600 µg/día; Diskhaler 1600 µg/día Cortisol sérico (nmol/L): 463±62; 465±92[a]; 419±78*; 370±82***; 368±45***** Cortisol creatinina (nmol/mmol) en orina: 7±2; 6±7*; 4±3**; 4±2**; 4±2** [a] Relación 1.21, CI 1.06 ±1.37 vs Diskhaler 800µg/day *p<0.05 vs placebo, ** p<0.01 vs placebo, ***p<0.01 vs placebo
Lawrence *et al*. (1997)[21]	Ensayo clínico doble ciego	n=196: PF 100 µg :63 pacientes PF 500 µg: 69 pacientes Placebo:64	1. PF (dos inhalaciones de 100 µg dos veces/d y 4 comprimidos de placebo/d). 2. PF (dos inhalaciones de 500 µg en polvo dos veces/d) y 4 comprimidos de placebo/d).	6 semanas.	Cortisol en plasma matutino	Resultados de línea de base y final en las concentraciones de cortisol en plasma matutino. Visita / Placebo / PF 100 µg / PF 500 µg Basal: 13.8±1.0; 15.8±1.0; 16.9±1.2 Final: 14.7±0.7; 15.1±0.8*; 14.7±1.2* *p<0.001 basal vs. final.

Cuadro 2. Estudios sobre efectos sistémicos de las reacciones adversas (continuación).

Autor (año)	Diseño	Población	Tratamiento (Dosis)	Duración	Parámetros de medición	Resultados
Messerli *et al.* (1975) [22]	Ensayo clínico doble ciego.	n=16 6 mujeres 10 hombres	1.Placebo o DPB en aerosol una dosis medida de 0,05 mg de polvo micronizado por inhalación, 2. Placebo contenía sólo el propelente	3 semanas.	Cortisol plasmático a las 8 am.	Resultados de los niveles medios de cortisol plasmático basal antes y durante tres semanas de tratamiento con dipropionato de beclometasona en aerosol y placebo. Tratamientos — Valores medio y DE al inicio del ensayo 100 mL/µg Placebo: 15.83±10.80 DPB: 13.42±5.25 Valores medidos del porcentaje de cambio del nivel de cortisol plasmático durante las tres semanas de tratamiento a partir del valor basal. Semanas / Placebo / DPB / *p* 1: 18±27 / 1±27 / n. s 2: 20±29 / -16±28 / p<0.025 3: 25±44 / -11±22 / p<0.05
Szefler et al. (2005)[23]	Ensayo clínico unicéntrico aleatori-zado doble ciego de dosis múltiple y de grupos paralelos.	n=60; menos un paciente por falta de cumplimiento del tratamiento.	1.CIC, 320 µg/día (CIC 640) 2.CIC, 640 µg/día (CIC 1280) 3. PF, 440 µg/día (PF 880); 4. PF, 880 µg/día (PF 1760) 5.Placebo	4 semanas	Cortisol sérico de 24 h	Cortisol sérico veinticuatro horas (µg.h/dL) Tratamiento n=12 / Inicial / A los 28 días Placebo: 246±81 / 226 ± 77 CIC 640: 193±44 / 211± 46 CIC 1280: 196±44 / 192± 44 PF 880: 209±39 / 210±54 PF 1760☂: 196±58 / 138±85 ☂PF 1,760: *vs* placebo, p =0.0009; *vs* CIC 640, p =0.0001; *vs* CIC 1280, p =0.0013; *vs*. PF 880, p =0.0001.

BUD: Budesónida; CIC: ciclesonida; DPB: dipropionato de beclometasona; FF/VI: furoato de fluticasona/vilanterol; Pbo: placebo; PF: Propionato de fluticasona.

Cuadro 3. Estudios sobre reacciones adversas a nivel óseo.

Autor (año)	Diseño	Población	Tratamiento (Dosis)	Duración	Parámetros de medición	Resultados
Fujita *et al.* (2001)[24]	Cuasi-experimental	n=24 mujeres premenopáusicas como control y 17 asmáticas. 21 mujeres posmenopáusicas como control y 19 asmáticas.	DPB inhalado (542 ± 298 µg/día; 100-1200 µg/día). Inhalador dosificador con espaciador.	2 años.	DMO en columna lumbar (L2-L4) mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y nivel de osteocalcina.	Marcadores: Premenopáusicas DPB (n=17) ± 0.142; Premenopáusicas Control (n=24) 1.053 ± 0.104; Posmenopáusicas DPB (n=19) 0.889 ± 0.109; Posmenopáusicas Control (n=21) 1.007 ± 0.099*. DMO en columna lumbar (L2-L4) (g/cm^2). Osteocalcina sérica (ng/mL): 5.5 . ± 2.2; 5.2 ± 1.6; 8.2 ± 3.1; 12.1 ± 4.1**. *p<0,001, **p <0,01
Herrala *et al.* (1994)[25]	Ensayo clínico	n=38 19 mujeres no fumadoras con asma bronquial y un grupo control de: 19 mujeres sanas no fumadoras de la misma edad. En ambos grupos 13 mujeres eran posmenopáusicas.	DBP 500 µg dos veces al día.	1 año	DMO (g/cm^2) en la columna lumbar (L2-4) y en el fémur proximal por absorciometría de rayos X.	Resultados medios de la DMO (g/cm^2) con tratamiento de dipropionato de beclometasona 1000 µg/día. Marcador: DBP (n=19) Basal; DBP (n=19) 12 meses; Control (n=19) Basal; Control (n=19) 12 meses. DMO columna (L2-L4) g/cm^2: 1.047 ± 0.178; 1.059 ± 0.172; 0.915 ± 0.176; 0.893 ± 0.176. Cuello femoral: 0.905 ± 0.127; 0.913 ± 0.123; 0.791 ± 0.103; 0.793 ± 0.108
Kemp *et al.* (2004)[26]	Ensayo clínico multicéntrico de doble ciego	n=98 40 asignados a recibir placebo. 32 asignados a recibir PF (88 µg). 26 asignados a recibir PF (440 µg)	1.PF 88 µg dos veces al día y 440 µg dos veces al día 2.Placebo dosificado en 2 inhalaciones dos veces al día.	2 años	DMO en la columna lumbar (L1 a L4), evaluada mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA).	Resultados DMO media y cambio respecto al valor basal en la última semana. Marcador: PF 88 µg Basal; PF 88 µg 24 meses; PF 440 µg Basal; PF 440 µg 24 meses; Placebo Basal; Placebo 24 meses. DMO columna (L1-L4) g/cm^2: 1.247 ± 0.018; 1.255 ± 0.006; 1.218 ± 0.020; 1.215 ± 0.008; 1.258 ± 0.021; 1.259 ± 0.005. Fémur proximal: 1.057 ±; 1.048 ±; 1.048 ±; 1.028 ±; 1.091 ±; 1.084 ±

Cuadro 3. Estudios sobre reacciones adversas a nivel óseo (continuación).

Autor (año)	Diseño	Población	Tratamiento (Dosis)	Duración	Parámetros de medición	Resultados
Luengo *et al*. (1997) [27]	Casos y controles	n=48 pacientes asmáticos Grupo de estudio: 33: mujeres 11 premenopáusicas 22 posmenopáusicas 15: hombres.	Los pacientes habían estado tratados con DPB o BUD) una dosis diaria media de 662 ± 278 µg (rango 300–1000 µg)	Duración media del tratamiento 10.6 años, rango (1–16 años). Se presentan los resultados a 2 años	DMO en columna lumbar L2, L3 y L4 mediante densitometría de rayos X de energía dual.	Resultados de la DMO basal g/cm^2 y a los 2 años. Población / CSI: Basal, 2 años / Grupo control: Basal, 2 años Todos los sujetos: 1.08 ± 0.19 / 1.05 ± 0.19* / 1.12 ± 0.17 / 1.09 ± 0.18* Masculino: 1.15 ± 0.12 / 1.14 ± 0.12 / 1.16 ± 0.20 / 1.15 ± 0.20 Femenino: 1.05 ± 0.20 / 1.02 ± 0.19* / 1.10 ± 0.16 / 1.07 ± 0.16* Premenopáusica: 1.19 ± 0.13 / 1,15 ± 0,12 / 1,16 ± 0,08 / 1,12 ± 0,12 Posmenopáusica: 0.98 ± 0.20 / 0.95 ± 0.20* / 1.07 ± 0.18 / 1.04 ± 0.17** *p<0.01, **p<0.05
Ip *et al*. (1994)[28]	Transversal analítico de dos grupos	n=30 pacientes con asma bronquial. (Todas las mujeres eran premenopáusicas) 18 mujeres con tratamiento CSI y 12 hombres con antecedentes con tratamiento con CSI. Un grupo control.	Dosis media diaria, µg (DPB=BUD) 1,100 ± 510 (200 - 2,400).	Al menos tres meses	DMO de columna (L2-L4) y cuello femoral con absorciometría de rayos X de energía dual	Resultados los datos en media y rango de la DMO en las regiones evaluadas en pacientes y sujetos de control. Marcador / Pacientes con CSI / Control DMO Columna (L2-L4) (g/cm^2): 0.944 (0.707-1.168) / 1.011 (0.811-1.376) Cuello del fémur (g/cm^2): 0.769 (0.607-1.144) / 0.835 (0.680-1.072)

Cuadro 3. Estudios sobre reacciones adversas a nivel óseo (continuación).

Autor (año)	Diseño	Población	Tratamiento (Dosis)	Duración	Parámetros de medición	Resultados
Malerba *et al.* (2006) [29]	Transversal analítico.	n=60 - 22 con tratamiento crónico con CSI 12 mujeres 10 hombres. - 10 sin tratamiento con CSI 6 mujeres 4 hombres. - 28 sujetos controles no asmáticos: 15 mujeres y 13 hombres	- Dosis media diaria de BUD 780 ± 290 µg en 13 pacientes. - PF administrada con un inhalador dosificador de 695 ± 380 µg en 9 pacientes.	1 año con tratamiento con CSI	Ultrasonidos (UPOE) de los dedos de la mano no dominante y osteocalcina sérica.	Resultados media y desviación estándar (DE) o intervalo de confianza al 95 % del Índice de perfil óseo por ultrasonidos (UPOE) y marcadores óseos. Marcador / No asmáticos n=28 / Asmáticos con CSI n=22 / Asmáticos sin tratamiento n=10 UPOE: 77 ± 10 / 50 ± 19* / 73 ± 10 Osteocalcina sérica (ng/mL): 18 ± 6 / 6 ± 3* / 17 ± 5 *p<0.01
Packe *et al.* (1992)[30]	Transversal analítico	2 grupos Grupo 1: 17 pacientes sin tratamientos con CSI. 6 hombres 11 mujeres premenopáusicas Grupo 2: n=20 sujetos con tratamiento CSI. 11 hombres 9 mujeres premenopáusicas	Grupo 2, tomaban regularmente DPB inhalado en dosis que oscilaban entre 1000 y 2000 µg.	Más de un año (duración media de tres años [intervalo de 1 a 7]).	Columna lumbar L1-L3 mediante tomografía computarizada cuantitativa de energía única y osteocalcina sérica.	Resultados de los marcadores sobre el metabolismo óseo (valores medios y desviación estándar.) Marcador / Control n=17 / DPB n= 20 DMO (g/m²): 160±27 / 128± 23* Osteocalcina sérica (mg/mL): 9.3 ±2.9 / 9.0 ±2.2 *p < 0.001
Sosa *et al.* (2006)[31]	Estudio transversal analítico	n=105 asmáticas con esteroides inhalados. n=133 controles de peso similar y sin padecimiento de asma bronquial y sin uso de CSI.	Esteroides inhalados en general No se especifica	Al menos 1 año con tratamiento con CSI	DMO de la columna lumbar y el fémur proximal mediante DXA	Resultados de las mediciones de DMO en la columna lumbar y el cuello femoral Marcador / Asmáticas con CSI n=105 / Control n=105 / *p* DMO L2-L4 (g/cm²): 0.960 (0.925–0.995) / 0.991 (0.960–1.022) / 0.098 DMO Cuello femoral (g/cm²): 0.776 (0.750–0.802) / 0.780 (0.758–0.803) / 0.779

Cuadro 3. Estudios sobre reacciones adversas a nivel óseo (continuación).

Autor (año)	Diseño	Población	Tratamiento (Dosis)	Duración	Parámetros de medición	Resultados
Sivri *et al.* (2001) [32]	Transversal analítico	n=32 pacientes femeninas con asma bronquial de las cuales: 12 premenopáusicas y 20 posmenopáusicas. 26 sujetos de control de la misma edad, estado menopáusico e IMC en cada uno de los dos grupos.	DPB 750-1500 (µg/día).	Las pacientes habían estado usando corticos-teroides inhalados regular-mente durante al menos 3 meses.	DMO de la columna L2-L4, y el cuello del fémur con absorciometría dual de rayos X.	Resultados de DMO de los pacientes en comparación con el grupo control. Marcador / DPB / Control / p Columna lumbar (L2-L4) (g/cm^2): 0.88 ± 0.16 / 0.99 ± 0.15 / <0.05 Cuello femoral (g/cm^2): 0.80 ± 0.12 / 0.92 ± 0.14 / <0.05
Tattersfield *et al.* (2001)[33]	Ensayo clínico abierto de tres brazos.	n=156 completaron el estudio.	1.Budesónida inhalada 200 µg dos veces al día 2.DPB inhalado 250 µg dos veces al día 3.Tratamiento alternativo sin esteroides (grupo de referencia).	2 años	DMO (g/cm^2) de la columna lumbar L2-L4 y el cuello del femoral por absorciometría de rayos X.	Resultados de porcentaje % de cambio medio (DE) en la DMO en los diferentes momentos de medición. Marcador/tiempo / BUD n / BUD DMO / DPB n / DPB DMO / Referencia n / Referencia DMO Columna lumbar L-2-L4: 77 / 68 / 75 6 meses: 0.3±2.7 / 0.2±2.8 / 0.5±2.4 12 meses: 0.4± 3.2 / 0.1±2.8 / 0.0±2.6 24 meses: 0.1±3.3 / 0.3±3.7 / 0.4±3.5 Cuello femoral: 79 / 70 / 75 6 meses: 0.9±3.1 / 0.6±3.6 / 1±3.2 12 meses: 0.2±3.3 / 0.3±4.3 / 0.7±3.6 24 meses: 0.7±3.7 / 0.6±4.5 / 0.3±4.1

Cuadro 3. Estudios sobre reacciones adversas a nivel óseo (continuación).

Autor (año)	Diseño	Población	Tratamiento (Dosis)	Duración	Parámetros de medición	Resultados
Wisniewski *et al.* (1997)[34]	Transversal analítico	n=81 Grupo 1: sin tratamiento con CSI 19 hombres y 15 mujeres (premenopáusicas) Grupo 2: 19 hombres y 28 mujeres (premenopáusicas) con tratamiento de CSI.	En el grupo 2: DPB dosis en hombres: 500 µg (100–3000) y en mujeres fue 450 µg (200–1600).	1 año	DMO (g/cm^2) cuello del fémur no dominante y columna (L2-L4) mediante energía dual X absorciometría de rayos (DEXA).	Resultados de las mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) por sexo y uso de esteroides inhalados

DMO (g/cm^2)	Hombres		Mujeres	
	Control	DPB	Control	DPB
Columna L2-L4	1.21 ± 0.17	1.28 ± 0.13	1.25 ± 0.12	1.20 ± 0.13
Cuello femoral	1.09 ± 0.14	1.17± 0.18	1.10 ± 0.14	1.04 ± 0.14

Resultados de las concentraciones del marcador óseo sérico

Marcador	Hombres		Mujeres	
	Control	DPB	Control	DPB
Osteocalcina sérica (µg/L)	7.3 ±3.5	6.2 ±2.5	6.3±3.3	4.5 ±2.2*

*p<0.05

BUD: budesónida; CSI: Corticosteroide inhalado; DMO: densidad mineral ósea; DPB: dipropionato de beclometasona; DXA: absorciometría de rayos X de energía dual; PF: Propionato de fluticasona UPOE: índice de perfil óseo ecográfico

Riesgo de sesgo
(calidad de los estudios)

Los resultados de la evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo de los estudios experimentales se muestran en la Figuras 2 y 3. Un artículo cumplió con casi todos los criterios de confiabilidad como alta, otro tuvo una confiabilidad moderada, y los restantes muestran confiabilidad alta y moderada. Los criterios que no cumplían fueron: generación de la secuencia aleatoria, cegamiento de evaluación de resultados e informes selectivos. Los 11 estudios observacionales tienen una buena calificación metodológica (Cuadro 4), y finalmente el estudio cuasiexperimento cumplió con todos los criterios de confiabilidad.

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se investigó el riesgo de reacciones adversas del uso de corticosteroides inhalados en adultos con asma. Dos efectos sistémicos fueron los que se reportaron con mayor frecuencia, uno sobre el eje HHS midiendo principalmente cortisol sérico/plasmático y urinario; y el otro sobre hueso, en cuyo caso se midió la DMO, generalmente de fémur y columna, y la osteocalcina.

Los estudios sobre el efecto sistémico se basan en diferentes fármacos como FF/VI,[17] FP,[18,19,21,23] budesónida (BUD),[18,19] DPB,[20,22,23] o ciclesonida,[23] comparado contra placebo, placebo con prednisolona, controles no asmáticos o entre ellos, y a diferentes dosis. Otra variable encontrada fue el tiempo de tratamiento, encontrándose que el mínimo fue de 1 semana y el máximo de 6 semanas para los niveles de cortisol; y en el caso de efectos óseos, la duración de los tratamientos fue desde más de tres meses hasta 16 años, siendo lo más frecuente entre 1 y 2 años. Esta variabilidad impidió la comparación cuantitativa entre los estudios.

Se puede destacar que existen cambios en el cortisol sérico/plasmático en función de la dosis, encontrándose una disminución significativa a mayor dosis, comparando *vs*. placebo a partir de 3 semanas de tratamiento, sin importar el fármaco.[18,20,21,23] En este sentido, dos revisiones sistemáticas reportaron que los efectos sistémicos de los CSI dependen de la cantidad de fármaco absorbido en la circulación sistémica y también de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.[14,35] Utilizando dosis de 1760 µg y 2000 µg de PF se reporta supresión de los niveles séricos de cortisol matutinos en sujetos asmáticos.[18,23] Al respecto, se conoce que la relación dosis-respuesta del PF inhalado en adolescentes y adultos con asma logra el mayor beneficio terapéutico con una dosis diaria total de 100-250 µg, y el efecto máximo se consigue con una dosis de alrededor de 500 µg/día,[16] por lo que dosis superiores deberán quedar reservadas para casos especiales.

Haciendo una comparación del cambio de los niveles de cortisol de manera longitudinal, tres estudios marcan también una disminución a partir de 4 y hasta 6 semanas, mostrando que, además de la dosis, el tiempo de uso es una variable por controlar.[19,21,22]

Hay que destacar, que un ensayo clínico que emplea la combinación de FF/VI no encontró ninguna diferencia comparando con el placebo.[17] En este sentido, estudios anteriores no han mostrado una supresión significativa en cortisol en orina de 24 h con FF tras 8 semanas de tratamiento con dosis inferiores a 800 ug;[36,37] por lo que la adición de VI no afecta a la exposición sistémica.[36] Así mismo, el PF inhalado no altera las concentraciones plasmáticas matutinas de cortisol.[38,39]

Por otro lado, la actividad sistémica del DPB administrado con diferentes aparatos inhaladores (Easyhaler o Diskhaler) con una dosis diaria de 1600 µg, suprimió los niveles de cortisol sérico, independientemente del inhalador, por lo que el efecto es aparentemente a dosis altas. En general se ha observado que el tratamiento prolongado con dosis de hasta 800 µg diarios de DPB y BUD no se asocia a efectos clínicamente relevantes sobre la función HHS en adultos.[20]

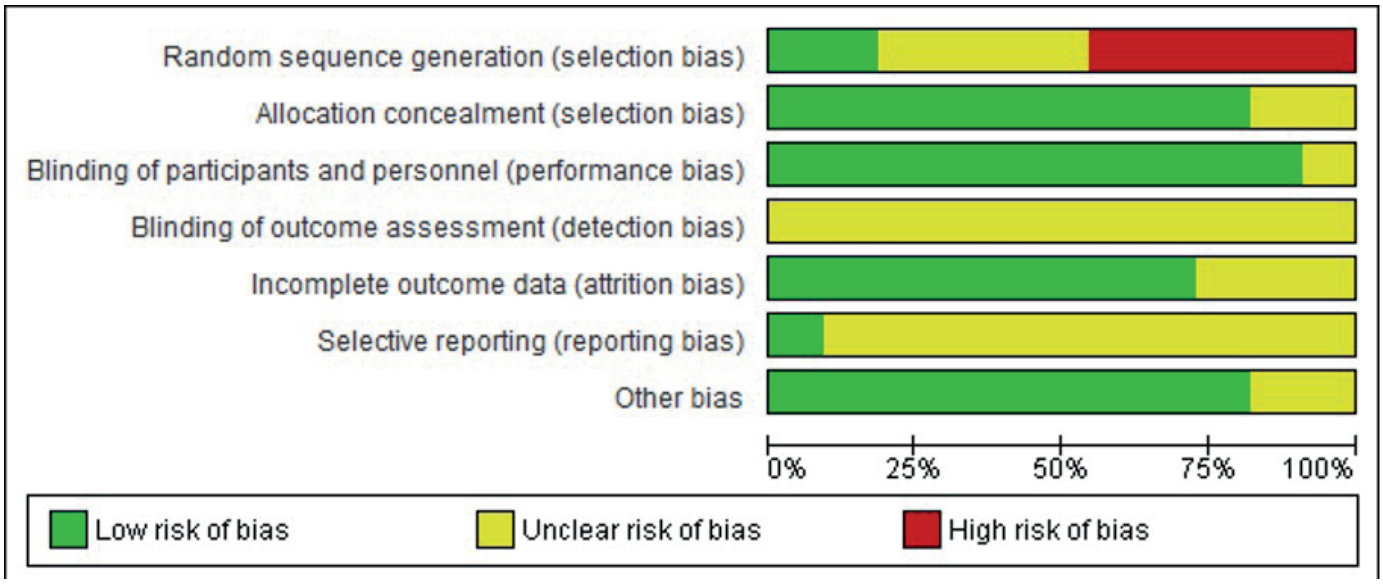

Figura 2. Riesgo de sesgo global de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

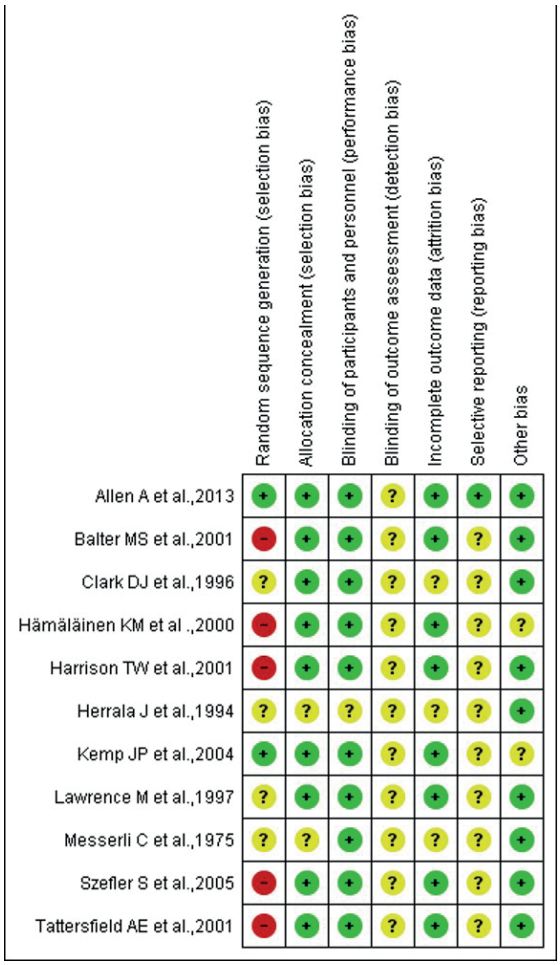

Figura 3. Resumen de la evaluación de riesgo de sesgo por ensayo clínico..

Integrando los resultados de esta revisión sistemática con relación al efecto de la dosis de CSI sobre los niveles de cortisol, encontramos una concordancia con una de las revisiones sistemáticas previas que señala que niveles superiores a 1500 µg/d de cualquier CSI o 750 µg/d de PF producen una marcada supresión adrenal con una relación dosis-respuesta más evidente con el uso de este último fármaco,[14] por lo que actualmente se sugiere realizar pruebas de diagnóstico de la función del eje HHS en los asmáticos que reciben DPB o BUD en dosis superiores a 1500 µg/día.[40] También es necesario considerar que en sujetos sanos en comparación con sujetos con asma, el tratamiento de CSI el grado de supresión del cortisol es menor.[41]

Con relación a los efectos óseos, hay dos aspectos que deben considerarse para establecer si los CSI son los causantes de ellos, la posmenopausia en las mujeres y el tiempo de tratamiento largo (más de un año),[42] ya que la pérdida ósea es un proceso a largo plazo, y en la posmenopausia, por la deficiencia de estrógenos, se incrementa el recambio óseo con un desequilibrio entre la formación y la resorción ósea.[43]

Este aspecto fue tomado en cuenta en varios de los estudios incluidos en esta revisión sistemática. Unos realizaron su investigación solo con mujeres estratificándolas en premenopáusicas y posmenopáusicas;[26,27,29,34] y otros haciendo la aclaración que las mujeres participantes eran premenopáusicas, aunque también haya hombres.[30,32,37]

Cuadro 4. Evaluación del riesgo de sesgo usando la herramienta Newcastle-Ottawa

Estudio	Selección			Comparabilidad	Exposición				Puntos totales
	Definición del caso	Representatividad el caso	Selección de controles	Definición de controles	Comparabilidad de casos y controles	Comprobación de exposición	Mismo método de determinación para casos y controles	Tasa de no respuesta	
Luengo *et al.* (1997)	1	1	1	1	1	1	0	0	6
Ip *et al.* (1994)	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Malerba *et al.* (2006)	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Packe et al. (1992)	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Sosa *et al.* (2006)	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Sivri *et al.* (2001)	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Wisniewski *et al.* (1997)	1	1	0	1	1	1	1	1	7
Bhalla *et al.* (2009)	1	1	1	0	1	1	1	1	7
Krecicki *et al.* (2006)	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Migueres *et al.* (2022)	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Kurt *et al.* (2008)	1	1	1	1	1	1	1	0	7

La mayoría de los estudios investigaron el efecto de DPB en un año o más de tratamiento,[24,25,28,30,33,34] y mínimo 3 meses,[32] reportando diferencias importantes en los resultados.

Dos investigaciones llevadas a cabo con mujeres posmenopáusicas asmáticas muestran una disminución de la DMO en las que tienen tratamiento de más de un año,[24,27] y uno con más de tres meses;[32] solo uno reporta esta misma observación en mujeres premenopáusicas.[30] En este sentido, una evidencia creciente indica que los estrógenos estimulan la función de los osteoblastos provocando un desbalance entre la formación y la resorción ósea. Este efecto puede ser magnificado por DPB al ser un glucocorticoide que induce desmineralización con cambios en la estructura ósea, incrementando el riesgo de fractura.[44] Por lo tanto, se supone que las hormonas ováricas endógenas protegen contra el efecto adverso del DPB inhalado sobre el metabolismo óseo en las pacientes premenopáusicas, lo que contradice los resultados del estudio de Packe *et al.* (1992).[30]

La disminución de la masa ósea en la columna vertebral y el fémur proximal se correlaciona con el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.[45] Algunos factores se relacionan con disminución de la DMO como la mayor duración del tratamiento con CSI, mayor dosis media diaria y acumulada de corticosteroides, presencia de osteopenia y bajo índice de masa corporal (IMC).[32] Por otro lado, la terapia hormonal con estrógenos en la mujer posmenopáusica puede evitar el riesgo de osteoporosis,[43] aún con tratamiento de CSI,[14] sin embargo no se consideraron en los estudios analizados.

El resto de los estudios no mostró ningún cambio en la DMO, tanto en hombres como mujeres, no importando el tiempo de uso de los CSI.[25,28,33] Solo se encontró un reporte que muestra la disminución de osteocalcina, un marcador de pérdida ósea, sin cambio en la DMO.[34] Algunos estudios señalan que este efecto puede estar relacionado con la edad, ya que la disminución de la DMO se observa solo en sujetos de menores a 55 años,[46] incluso no hay riesgo de fractura por el uso de CSI a largo plazo,[47,48] por lo que se sugiere que es necesario llevar a cabo más ensayos clínicos para determinar el efecto de los CSI a largo plazo en la calidad del hueso.

Por otro lado, los resultados de esta revisión sistemática sugieren que dosis de bajas a moderadas de CSI durante más de 1 año causan pocos cambios en la DMO, concordando con que el DPB tiene más actividad sistémica dependiendo de la dosis, el inhalador o la absorción, ya que este fármaco se absorbe más eficientemente que otros CSI como la BUD.[11] El uso de esteroides inhalados/día/año puede reducir una desviación estándar de DMO por 1000 µg,[34] lo que es relevante debido a que el riesgo de fractura vertebral se duplica por cada desviación estándar de reducción en la DMO, aumentando ocho veces el riesgo de fractura vertebral.[49] El incremento en la dosis de DPB o equivalente aumenta el riesgo de fractura un 12% por cada 1000 mg/d.[50]

Con relación al PF, se encontraron dos estudios con resultados contrarios. Kemp *et al*. (2004), no encontraron efectos negativos sobre la DMO después de dos años a dosis altas[26] esto se ha reportado en otros estudios con niños.[51] Por otro lado, se ha reportado que la calidad ósea y los niveles de osteocalcina se reducen en pacientes tratados con PF.[29] Las diferencias se pueden deber al método de medición y las dosis empleadas. En el estudio que encontró una reducción de la DMO, ésta fue evaluada por ultrasonido utilizando el índice del perfil óseo ecográfico (UPOE) que tiene una resolución mejor que el DXA. El UPOE permite discriminar entre sujetos control y asmáticos varones bajo tratamiento con CSI y también la presencia de una pérdida ósea en los grupos estudiados.[52,53]

Con relación a la dosis, con el incremento de CSI hay una disminución de la DMO y aumenta la posibilidad de osteoporosis, estudiando rangos de dosis amplios (200 – 2400 µg/día);[27,28,30] Esto se refuerza con otros estudios que han encontrado resultados similares.[54] No obstante, recientemente se encontró que no hay ningún efecto en la administración de altas dosis de CSI en el hueso, con diferentes tipos de mediciones

hechas con densitometría ultrasónica ósea,[48] por lo que este efecto sigue siendo controversial y parece dependiente de la forma de medición de la DMO y el CSI utilizado.

En el balance global de esta reacción adversa, es posible decir que los CSI disminuyen la DMO a grandes dosis y por largo tiempo de uso (≥ 2 años), a bajas dosis no producen ningún daño. Esto es concordante con una revisión sistemática previa.[14] En otra revisión sistemática se encontraron 3 estudios que indican esta relación y 3 que no.[15] En nuestro estudio incluimos 11 artículos, tres que encontraron este efecto adverso y ocho que no, por lo que la evidencia apunta a que esta reacción adversa no se presenta con los CSI en dosis terapéutica, aunque la controversia persiste, por lo que son necesarios más estudios al respecto, con periodos de tratamientos más prolongados a largo plazo, ya que la mayoría de las reacciones encontradas para efectos sistémicos fueron a corto plazo.

Por otro lado, se puede resaltar de los estudios del uso de CSI a dosis altas, que parece prudente realizar controles periódicos anuales o bienales para detectar indicios de efectos adversos sistémicos.

Con relación a la calidad de la evidencia se puede afirmar que es aceptable, ya que los artículos incluidos en esta revisión sistemática, tanto experimentales como observacionales, no tienen riesgo alto de sesgo. Si bien 5 de los 11 ensayos clínicos incluidos tienen un alto riesgo de sesgo de selección por no indicar la forma de aleatorización y todos tienen un riesgo medio de cegamiento, es necesario comentar que para la época en la que se publicaron estos artículos no era un requisito explicitar esta información, por lo que debe tomarse la presencia de estos sesgos con reserva. El resto de los indicadores son aceptables, señalando la fortaleza de los estudios.

Con relación a los efectos locales reportados como reacciones adversas que se encuentran en el apéndice D, se encontró la disfonía como más frecuente, medida a través de perturbaciones del tono-periodo (jitter),[55] perturbación de la amplitud (shimmer),[55,56] y cociente de fase cerrada.[55] Es de destacar que Balter *et al*. (2001),[56] encontraron que en un amplio grupo de pacientes con asma descontrolada, al administrar una dosis de 1000 µg/d de DPB inhalado, se mejora realmente la medida acústica de la voz; siendo una información contradictoria; por lo que es posible que estas manifestaciones sean dependientes del fármaco y la dosis, dadas las diferencias de potencia y farmacodinamia, como en las otras reacciones adversas mencionadas anteriormente. Esta reacción adversa y la ronquera fisiopatológicamente son causadas por el depósito del esteroide en las cuerdas vocales provocando miopatía de los músculos aritenoides, sin ser un problema común a bajas dosis.[11]

Otra medición faríngea es el daño en las cuerdas vocales, reportándose que la patología causada por la inhalación de corticosteroides a largo plazo es frecuente en pacientes con asma,[57,58] concordando con otros autores,[59] aunque no hay suficientes reportes al respecto, por lo que se sugiere llevar a cabo más investigaciones para poder determinar el verdadero papel de los CSI en las alteraciones vocales.[60]

Con relación a la colonización orofaríngea por *Cándida albicans*, no se encontró como una reacción adversa local a dosis altas del fármaco.[61] En este sentido, en una revisión sobre los CSI se afirma que esta reacción es poco frecuente, es dosis-dependiente y puede evitarse llevando a cabo un enjuague bucal y gárgaras con agua posterior a la administración del fármaco,[11] siendo una recomendación para todos los usuarios de CSI.

Finalmente, esta revisión sistemática tiene algunas limitaciones, entre las cuales se pueden señalar que no fue registrado en alguna plataforma como PROSPERO, no se pudo realizar un metaanálisis pese a la cantidad de estudios encontrados, debido a la alta heterogeneidad de las dosis, tiempo y parámetros de medición.

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos muestran que los CSI en adultos asmáticos provocan disminución en los niveles de cortisol sérico y de la densidad mineral ósea a dosis altas y a largo plazo (≥ 2 años). No existen reportes suficientes sobre los efectos locales, oftálmicos y por infecciones, por lo que no puede afirmarse que los CSI provoquen reacciones adversas. A dosis terapéuticas y a corto plazo no se observan reacciones adversas.

AGRADECIMIENTOS

A la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto PAPIME PE210523, por la asesoría metodológica. El estudio es producto del trabajo realizado durante el Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica de la FES Zaragoza, UNAM.

FINANCIAMIENTO Y CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la investigación, ni presentan ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Bel EH Clinical practice. Mild asthma. N Engl J Med. 2013; 369: 549-557.

2. Kant S. Socio-economic dynamics of asthma. Indian J Med Res. 2013; 138: 446-448.

3. Papadopoulos NG, Miligkos M, Xepapadaki P. A current perspective of allergic asthma: from mechanisms to management. Handb Exp Pharmacol. 2022; 268: 69-93. doi: 10.1007/164_2021_483.

4. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, Hargadon B, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(1): 104-11.e1-9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.031.

5. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, Laculiceanu A, Del Giacco S, Zemelka-Wiacek M, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. Allergy. 2021; 76(11): 3390-3407. doi: 10.1111/all.15054.

6. Miller RL, Grayson MH, Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. J Allergy Clin Immunol. 2021; 148(6): 1430-1441. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.001.

7. Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma? Ann Intern Med. 2003; 139(5 Pt 1): 359-370. doi: 10.7326/0003-4819-139-5_part_1-200309020-00012.

8. Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. Respir Med. 2006; 100(8): 1307-1317. doi: 10.1016/j.rmed.2005.11.020.

9. Vézina K, Chauhan BF, Ducharme FM. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 2014(7): CD010283. doi: 10.1002/14651858.CD010283.pub2.

10. Diario Oficial de la Federación. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. 30/09/2020. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5601541&fecha=30/09/2020#gsc.tab=0

11. Barnes NC. The properties of inhaled corticosteroids: similarities and differences. Prim Care Respir J. 2007; 16(3): 149-154. doi: 10.3132/pcrj.2007.00038.

12. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(6): 2171-2180. doi: 10.1210/jc.2015-1218

13. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. Am J Med. 2010; 123(11): 1001-1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

14. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 1999; 159(9): 941-955. doi: 10.1001/archinte.159.9.941.

15. Patel R, Naqvi SA, Griffiths C, Bloom CI. Systemic adverse effects from inhaled corticosteroid use in asthma: a systematic review. BMJ Open Respir 2020; 7(1): e000756. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000756

16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al*. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Rev Esp Cardiol. 2021; 74(9): 790-799. doi: 10.1016/j.recesp.2021.06.016

17. Allen A, Schenkenberger I, Trivedi R, Cole J, Hicks W, Gul N, *et al*. Inhaled fluticasone furoate/vilanterol does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adolescent and adult asthma: randomised, double-blind, placebo-controlled study: Effects of FF/VI on HPA axis in asthma patients. Clin Respir J. 2013;7(4):397-406. doi: 10.1111/crj.12026

18. Clark DJ, Grove A, Cargill RI, Lipworth BJ. Comparative adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate in adult asthmatic patients. Thorax. 1996;51(3):262-6. doi: 10.1136/thx.51.3.262.

19. Harrison TW. Comparison of the systemic effects of fluticasone propionate and budesonide given by dry powder inhaler in healthy and asthmatic subjects. Thorax. 2001; 56(3): 186-191. doi: 10.1136/thorax.56.3.186

20. Hämäläinen KM, Malinen A, Granander M, Toivanen P, Silvasti M, et al. Assessment of the systemic effects of beclomethasone dipropionate inhaled via Easyhaler or via Diskhaler in healthy male volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2000; 56(9–10): 625-629. doi: 10.1007/s002280000212

21. Lawrence M, Wolfe J, Webb DR, Chervinsky P, Kellerman D, et al. Schaumberg JP, *et al*. Efficacy of inhaled fluticasone propionate in asthma results from topical and not from systemic activity. Am J Respir Crit Care Med.1997; 156(3): 744-751. doi: 10.1164/ajrccm.156.3.9608058

22. Messerli C, Studer H, Scherrer M. Systemic side effects of beclomethasone dipropionate aerosols (Becotide, Aldecine, Sanasthmyl) in otherwise non steroid treated asthmatic patients. Lung. 1975; 153(1): 29-42. doi: 10.1007/bf02096333

23. Szefler S, Rohatagi S, Williams J, Lloyd M, Kundu S, Banerji D, *et al*. Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. Chest. 2005; 128(3): 1104-1114. doi: 10.1378/chest.128.3.1104

24. Fujita K, Kasayama S, Hashimoto J, Nagasaka Y, Nakano N, Morimoto Y, *et al*. Inhaled corticosteroids reduce bone mineral density in early postmenopausal but not premenopausal asthmatic women. J Bone Miner Res. 2001; 16(4): 782-787. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.4.782

25. Herrala J, Puolijoki H, Impivaara O, Liippo K, Tala E, Nieminen MM. Bone mineral density in asthmatic women on high-dose inhaled beclomethasone dipropionate. Bone. 1994; 15(6): 621-623. doi: 10.1016/8756-3282(94)90309-3.

26. Kemp JP, Osur S, Shrewsbury SB, Herje NE, Duke SP, Harding SM, *et al*. Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma: A 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Mayo Clin Proc. 2004; 79(4): 458-466. doi: 10.4065/79.4.458

27. Luengo M, del Rio L, Pons F, Picado C. Bone mineral density in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids: a case-control study. Eur Respir J. 1997; 10(9): 2110-2113. doi: 10.1183/09031936.97.10092110

28. Ip M, Lam K, Yam L, Kung A, Ng M, et al. Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. Chest. 1994; 105(6): 1722-1727. doi: 10.1378/chest.105.6.1722

29. Malerba M, Bossoni S, Radaeli A, Mori E, Romanelli G, Tantucci C, *et al*. Bone ultrasonometric features and growth hormone secretion in asthmatic patients during chronic inhaled corticosteroid therapy. Bone. 2006; 38(1): 119-124. doi: 10.1016/j.bone.2005.07.002

30. 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(6): 414-417. doi: 10.1136/thx.47.6.414

31. Sosa M, Saavedra P, Valero C, Guañabens N, Nogués X, del Pino-Montes J, *et al*. Inhaled steroids do not decrease bone mineral density but increase risk of fractures: Data from the GIUMO study group. J Clin Densitom. 2006; 9(2): 154-158. doi: 10.1016/j.jocd.2005.11.005

32. Sivri A, Çöplü L. Effect of the long-term use of inhaled corticosteroids on bone mineral density in asthmatic women. Respir. 2001; 6(2): 131-134. doi: 10.1046/j.1440- 1843.2001.00323.x

33. Tattersfield AE. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. Thorax. 2001; 56(4): 272-278. doi: 10.1136/thorax.56.4.272

34. Wisniewski AF, Lewis SA, Green DJ, Maslanka W, Burrell H, Tattersfield AE, *et al*. Cross-sectional investigation of the effects of inhaled corticosteroids on bone density and bone metabolism in patients with asthma. Thorax. 1997; 52(10): 853-860. doi: 10.1136/thx.52.10.853

35. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Shirtcliffe P, Beasley R. Inhaled fluticasone propionate and adrenal effects in adult asthma: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2006; 28(5): 960-967. doi: 10.1183/09031936.06.00119305

36. Kempsford R, Allen A, Bareille P, Hamilton M, Cheesbrough A. The pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety and tolerability of inhaled fluticasone furoate and vilanterol administered alone or simultaneously as fluticasone furoate/vilanterol. Clin Pharmacol Drug Dev. 2015; 4(1): 2-11. doi: 10.1002/cpdd.160

37. Busse WW, Bleecker ER, Bateman ED, Lötvall J, Forth R, Davis AM, *et al*. Fluticasone furoate demonstrates efficacy in patients with asthma symptomatic on medium doses of inhaled corticosteroid therapy: an 8-week, randomised, placebo-controlled trial. Thorax. 2012; 67(1): 35-41. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200308

38. Tonnel AB, Bons J, Legendre M, Prud'Homme A, Bugnas B, Evano-Celli I, Stuart AM. Clinical efficacy and safety of fluticasone propionate 250 microg twice daily administered via a HFA 134a pressurized metered dose inhaler to patients with mild to moderate asthma. French study group. Respir Med. 2000; 94 Suppl B: S29-34.

39. Terzano C, Ricci A, Burinschi V, Nekam K, Lahovsky J. Comparison of the efficacy of beclometasone dipropionate and fluticasone propionate suspensions for nebulization in adult patients with persistent asthma. Respir Med. 2003; 97 Suppl B: S35-40.

40. Daley-Yates P, Brealey N, Thomas S, Austin D, Shabbir S, Harrison T, Singh D, Barnes N. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: A dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression. Br J Clin Pharmacol. 2021; 87(2): 483-493. doi: 10.1111/bcp.14406.

41. Boulet LP, Cockcroft DW, Toogood J, Lacasse Y, Baskerville J, Hargreave FE, et al. Comparative assessment of safety and efficacy of inhaled corticosteroids: report of a committee of the Canadian Thoracic Society. Eur Respir J. 1998; 11(5): 1194-1210. doi: 10.1183/09031936.98.11051194

42. Loke YK, Gilbert D, Thavarajah M, Blanco P, Wilson AM. Bone mineral density and fracture risk with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2015; 5(11): e008554. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008554.

43. Rizzoli, R. Postmenopausal osteoporosis: Assessment and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32: 739-757. doi:10.1016/j.beem.2018.09.005.

44. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis due to hormone imbalance: An overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover. Int J Mol Sci. 2022; 23(3): 1376. doi: 10.3390/ijms23031376.

45. Sabri SA, Chavarria JC, Ackert-Bicknell C, Swanson C, Burger E, *et al*. Osteoporosis: An update on screening, diagnosis, evaluation, and treatment. Orthopedics. 2023; 46(1): e20-26. doi: 10.3928/01477447-20220719-03

46. Monadi M, Javadian Y, Cheraghi M, Heidari B, Amiri M. Impact of treatment with inhaled corticosteroids on bone mineral density of patients with asthma: related with age. Osteoporos Int. 2015; 26(7): 2013-8. doi: 10.1007/s00198-015-3089-y.

47. Grosso A, Cerveri I, Cazzoletti L, Zanolin ME, Mattioli V, Piloni D, Gini E, Albicini F, Ronzoni V, Jarvis D, Janson C, Corsico AG. Inhaled corticosteroids and risk of osteoporosis in late-middle-aged subjects: a multicenter European cohort study. Minerva Med. 2023; 114(1): 15-21. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07431-0.

48. Watanabe H, Sugiyama K, Otsuji N, Nakano K, Arifuku H, Wakayama T, Tokita S, Koyama K, Hirata H, Arima M, Kurasawa K, Fukushima Y. Effect of inhaled corticosteroids on bone mineral density in patients with asthma. Asian Pac J Allergy Immunol. 2023; 41(1): 45-52. doi: 10.12932/AP-191019-0663.

49. Wasnich R. Bone mass measurement: Prediction of risk. Am J Med. 1993; 95(5): S6–10. doi. org/10.1016/0002-9343(93)90374-x

50. Weatherall M, James K, Clay J, Perrin K, Masoli M, Wijesinghe M, Beasley R. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. Clin Exp Allergy. 2008; 38(9): 1451-1458. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03029.x.

51. Muley P, Shah M, Muley A. Safety of inhaled fluticasone propionate therapy for pediatric asthma - a systematic review. Curr Drug Saf. 2013; 8(3): 186-194. doi: 10.2174/15748863113089990038.

52. Drozdzowska B. Quantitative ultrasound at the calcaneus in corticosteroid-treated male patients with bronchial asthma. Ultrasound Med Biol. 2004; 30(8): 1057-1061. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.06.002

53. Sarwar G, Bisquera A, Peel R, Hancock S, Gringe C, Attia J. The effect of inhaled corticosteroids on bone mineral density measured by quantitative ultrasonography in an older population. Clin Respir J. 2018; 12(2): 659-65. doi: 10.1111/crj.12576.

54. Skoner DP. Inhaled corticosteroids: Effects on growth and bone health. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016; 117(6): 595-600. doi: 10.1016/j.anai.2016.07.043.

55. Bhalla RK, Watson G, Taylor W, Jones AS, Roland NJ, *et al*. Acoustic analysis in asthmatics and the influence of inhaled corticosteroid therapy. J Voice. 2009; 23(4) :505-511. doi: 10.1016/j.jvoice.2007.11.001

56. Balter MS, Adams SG, Chapman KR. Inhaled beclomethasone dipropionate improves acoustic measures of voice in patients with asthma. Chest. 2001; 120(6): 1829-1834. doi: 10.1378/chest.120.6.1829

57. Krecicki T, Liebhart J, Morawska-Kochman M, Liebhart E, Zatoński M, Zalesska-Krecicka M, *et al*. Corticosteroid-induced laryngeal disorders in asthma. Med Sci Monit. 2006; 12(8): CR351-354.

58. Migueres N, Delmas C, Petit Thomas J, Kuntz H, Peri-Fontaa E, Schultz P, et al. Laryngeal dysfunction is prominent in asthmatic women treated by inhaled corticosteroids. Clin Transl Allergy. 2022; 12(12): e12211. doi: 10.1002/clt2.12211.

59. Park B, Choi HG. Association between asthma and dysphonia: A population-based study. J Asthma. 2016; 53(7): 679-683. doi: 10.3109/02770903.2016.1140181

60. Spantideas N, Drosou E, Bougea A, Assimakopoulos D. Inhaled corticosteroids and voice problems. What is new? J Voice. 2017; 31(3): 384.e1-384.e7. doi: 10.1016/j.jvoice.2016.09.002.

61. Kurt E, Yildirim H, Kiraz N, Orman A, Metintas M, Akgun Y, *et al*. Oropharyngeal candidiasis with dry-powdered fluticasone propionate: 500 µg/day versus 200 µg/day. Allergol Immunopathol. 2008; 36(1): 17-20. doi: 10.1157/13115666

Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2020

Sección/ tema	Ítem n.°	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	2
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	4
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	4
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	7
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	6
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	55, 56
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	7
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	7,8

Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2020 (continuación).

Sección/ tema	Ítem n.°	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
MÉTODOS			
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	7,8
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (missing) o incierta.	9
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	8,9
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	9,10
Todos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.° 5).	7
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	10, 11
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	NA

Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2020 (continuación).

Sección/ tema	Ítem n.°	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
MÉTODOS			
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	NA
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	NA
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	8,9
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	20, 21
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	50
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	55 a 59
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	9, 10
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	32, 33
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	32, 33

Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2020 (continuación).

Sección/ tema	Ítem n.°	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
RESULTADOS			
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	34
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metaanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	NA
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	NA
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	NA
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	32, 33
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	32,33
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	31
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	31
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	30,31

Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2020 (continuación).

Sección/ tema	Ítem n.°	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	NA
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	NA
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	NA
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	31
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	31
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	62, 63, 64

Apéndice B. Cuadro de estrategias de búsqueda por cada plataforma con todo y filtros.

Plataforma Científica	Estrategia	Resultado
Pubmed	((((((("Asthma"[MeSH Terms] AND ("patients"[All Fields] OR "patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields] OR "patient"[All Fields] OR "patients s"[All Fields])) OR "bronchial asthma"[All Fields] OR "asthma attack"[All Fields] OR "asthmatic"[All Fields] OR "suffocation"[All Fields] OR "cardiac asthma"[All Fields]) AND ("Adrenal Cortex Hormones"[MeSH Terms] OR "Corticoid"[All Fields] OR "Corticoids"[All Fields] OR "Corticosteroid"[All Fields] OR "Corticosteroids"[All Fields]) AND ("Adverse effects"[MeSH Subheading] OR "adverse impact"[All Fields] OR "negative impact"[All Fields] OR "adverse effect"[All Fields] OR "negative effects"[All Fields] OR "harmful effects"[All Fields] OR "negative effect"[All Fields])) NOT (("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("Adrenal Cortex Hormones"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields] AND "hormones"[All Fields]) OR "Adrenal Cortex Hormones"[All Fields] OR "Corticosteroid"[All Fields] OR "Corticosteroids"[All Fields] OR "corticosteroidal"[All Fields] OR "corticosteroide"[All Fields] OR "corticosteroides"[All Fields]))) NOT ("animals"[MeSH Terms:noexp] OR "animals"[All Fields])) NOT ("pregnant women"[MeSH Terms] OR ("pregnant"[All Fields] AND "women"[All Fields]) OR "pregnant women"[All Fields])) NOT ("antibodies, monoclonal"[MeSH Terms] OR ("antibodies"[All Fields] AND "monoclonal"[All Fields]) OR "monoclonal antibodies"[All Fields] OR ("monoclonal"[All Fields] AND "antibodies"[All Fields]))) AND ((clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]) AND (youngadult[Filter] OR adult[Filter] OR middleagedaged[Filter] OR middleaged[Filter] OR aged[Filter] OR 80andover[Filter])	361;17/12/23 a las 11:03 am.
Scopus	TITLE-ABS-KEY (("Asthma patient" OR "bronchial asthma" OR "asthma attack" OR "asthmatic" OR "suffocation" OR "cardiac asthma") AND ("Adrenal Cortex Hormones" [mesh] OR "Corticoid" OR "Corticoids" OR "Corticosteroid" OR "Corticosteroids") AND ("Adverse effects" OR "adverse impact" OR "negative impact" OR "adverse effect" OR "negative effects" OR "harmful effects" OR "negative effect")) AND NOT monoclonal AND antibodies AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "IMMU") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "PHAR")) AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "ch") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "sh") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "cp") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "re")) AND (EXCLUDE (LANGUAGE , "French") OR EXCLUDE (LANGUAGE , "Czech"))	63;17/12/23

Apéndice B. Cuadro de estrategias de búsqueda por cada plataforma con todo y filtros (continuación).

Plataforma Científica	Estrategia	Resultado
Web of Science	(("Asthma"[Mesh] patient OR "bronchial asthma" OR "asthma attack" OR "asthmatic" OR "suffocation" OR "cardiac asthma") AND (administration of inhaled "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] "Corticoid" OR "Corticoids" OR "Corticosteroid" OR "Corticosteroids") AND ("Adverse effects" OR "adverse impact" OR "negative impact" OR "adverse effect" OR "negative effects" OR "harmful effects" OR "negative effect" OR "negative effects"OR "side effects")) NOT ORAL CORTICOSTEROIDS NOT ANIMALS. Se incluyeron los siguientes keywords: Administration Inhalation, Adrenergic Beta-agonists Administration Dosage Adverse Effects, Anti-inflammatory Agents Administration Dosage Adverse Effects, Glucocorticoids Administration Dosage Adverse Effects. Exclusiones: Idiomas; Russian, French, Review Article or Proceeding Paper or Meeting Abstract or Book Chapters or Editorial Material or Note or Letter (Exclude – Document Types) and Pediatrics or Biochemistry Molecular Biology or Oncology or Veterinary Sciences or Reproductive Biology or Obstetrics Gynecology or Developmental Biology or Biotechnology Applied Microbiology or Chemistry Physical or Microscopy or Genetics Heredity or Physics Atomic Molecular Chemical (Exclude – Web of Science Categories	225;17/12/23
SciELO	((Asma bronquial) AND (Corticoides inhalados)) AND (Reacción adversa))	0; 17/12/23
LILACS	(Asma bronquial) AND (corticoides inhalados) AND (adversa)	2; 17/12/23
Dialnet	(Asma bronquial) AND (corticoides inhalados) AND (adversa)	3; 17/12/23

Apéndice C. Estudios revisados de texto completo excluidos y sus razones.

Referencia	Razón de la exclusión
1. Chylack LT, Gross GN, Pedinoff A. Ciclesonide Len-ticular Safety Study Group. A randomized, controlled trial to investigate the effect of ciclesonide and beclomethasone dipropionate on eye lens opacity.J Asthma. 2008; 45(10): 893-902. doi: 10.1080/02770900802353636.	No tiene grupo control.
2. Kim HS, Moon JW, Chung SM, Lee JH. A short-term investigation of dysphonia in asthmatic patients using inhaled budesonide. J Voice. 2011; 25(1): 88-93. doi: 10.1016/j.jvoice.2009.07.003.	No tiene grupo control.
3. Lommatzsch M, Lindner Y, Edner A, Bratke K, Kuepper M, *et al*. Adverse effects of salmeterol in asthma: a neuronal perspective. Thorax. 2009 22; 64(9): 763-769. doi: 10.1136/thx.2008.110916.	El interés es aclarar el mecanismo y como controlar el posible efecto adverso.
4. Wraight JM, Smith AD, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, *et al*. Adverse effects of shortacting betaagonists: Potential impact when antiinflammatory therapy is inadequate. Respirology. 2004; 9(2): 215-221. doi: 10.1111/j.1440-1843.2004.00557.x.	Relacionan los efectos con la función pulmonar reducida y una mayor hi-perreactividad bronquial.
5. Crompton GK, Sanderson R, Dewar MH, Matusiewicz SP, Ning AC, *et al*. Comparison of Pulmicort® pMDI plus Nebuhaler® and Pulmicort® Turbuhaler® in asthmatic patients with dysphonia. Respir Med. 2000; 94(5): 448-453. doi: 10.1053/rmed.1999.0762.	Los pacientes ya tenían la reacción adversa
6. van der Molen T, Foster JM, Caeser M, Müller T, Postma DS. Difference between patient-reported side effects of ciclesonide versus fluticasone propionate. Respir Med. 2010; 104(12): 1825-1833. doi: 10.1016/j. rmed.2010.05.021.	No tiene grupo control.
7. Pasaoglu G, Gok H, Mungan D, Sonel B, Yalcin P, et al. Does the combination of inhaled steroids with long acting beta2 agonists decrease the risk for osteoporosis? A 1-year prospective follow-up study. Rheumatol Int. 2006; 27(2): 141-146. doi: 10.1007/s00296-006-0179-3.	No tiene grupo control.
8. Wilson A, Lipworth BJ. Dose–response evaluation of the therapeutic index for inhaled budesonide in patients with mild-to-moderate asthma. Am J Med. 2000; 108(4): 269-275. doi: 10.1016/S0002-9343(99)00435-0.	No tiene grupo control.

Apéndice C. Estudios revisados de texto completo excluidos y sus razones (continuación).

Referencia	Razón de la exclusión
9. Medici TC. Effect of one year treatment with inhaled fluticasone propionate or beclomethasone dipropionate on bone density and bone metabolism: a randomised parallel group study in adult asthmatic subjects. Thorax. 2000; 55(5): 375-382. doi: 10.1136/thorax.55.5.375.	No tiene grupo control.
10. Haapasaari K. Rossi O, Risteli J, Oikarinen A. Ef-fects of long-term inhaled corticosteroids on skin colla-gen synthesis and thickness in asthmatic patients. Eur Respir. 1998; 11(1): 139-143. doi: 10.1183/09031936.98.11010139.	No tiene grupo control.
11. O'Connor BJ, Kilfeather S, Cheung D, Kafé H, Blagden MD, *et al*. Efficacy and safety of ciclesonide in patients with severe asthma: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group study with long-term (1-year) follow-up. Expert Opin Pharmacother. 2010; 11(17): 2791-2803. doi: 10.1517/14656566.2010.526603.	No tiene grupo control.
12. Grzelewska-Rzymowska I, Malolepszy J, de Molina M, Sladek K, Zarkovice J, *et al*. Equivalent asthma con-trol and systemic safety of inhaled budesonide delivered via HFA-134a or CFC propellant in a broad range of doses. Respir Med. 2003; 97: S10-19. doi: 10.1016/j.rmed.2003.10.004.	No tiene grupo control.
13. Kobayashi Y, Yasuba H, Kudou M, Hamada K, Kita H, *et al*. Esophageal candidiasis as a side effect of in-haled fluticasone propionate dry powder: recovery by switching over to hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate (HFA-BDP). Int J Clin Pharmacol Ther. 2006; 44(5): 193-197. doi: 10.5414/cpp44193.	Los pacientes ya tenían la reacción y aparte es un estudio de serie de casos.
14. Harmanci E, Colak O, Metintas M, Alatas O, Yur-dasiper A. Fluticasone propionate and budesonide does not influence bone metabolism in the long-term treatment of asthma. Allergol Immunopathol. 2001; 29(1): 22-27. doi: 10.1016/s0301-0546(01)79011-8.	No tiene grupo control.

Apéndice C. Estudios revisados de texto completo excluidos y sus razones (continuación).

Referencia	Razón de la exclusión
15. Foster JM, Aucott L, van der Werf RHW, van der Meijden MJ, Schraa G, et al. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: A cross-sectional analysis. Respir Med. 2006; 100(8): 1318-1336. doi: 10.1016/j.rmed.2005.11.029.	La población de estudio es mixta con asma y también de EPOC.
16. Brown ES, Woolston D, Frol A, Bobadilla L, Khan DA, Hanczyc M, et al. Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. Biol Psychiatry. 2004; 55(5): 538-545. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.09.010.	El tratamiento es un ICS vía oral. (Prednisona).
17. Hojo M, Iikura M, Hirano S, Sugiyama H, Kobayashi N, *et al*. Increased risk of nontuberculous mycobacterial infection in asthmatic patients using long-term inhaled corticosteroid therapy. Respirology. 2011; 17(1): 185-190. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02076.x.	No tiene grupo control.
18. Akkoca O, Mungan D, Karabiyikoglu G, Mısırlıgil Z. Inhaled and systemic corticosteroid therapies: Do they contribute to inspiratory muscle weakness in asthma? Respiration. 1999; 66(4): 332-337. doi: 10.1159/000029403.	Investigaron los corticosteroides sistémicos a largo plazo de la prednisona.
19. Han E-R, Choi IS, Kim H-K, Kang Y-W, Park J-G, et al. Inhaled corticosteroid-related tooth problems in asth-matics. J Asthma. 2009; 46(2): 160-164. doi: 10.1080/02770900802553102.	No tiene grupo control.
20. Foster JM, Sanderman R, Van Der Molen T, Mueller T, Van Sonderen E. Personality influences the reporting of side effects of inhaled corticosteroids in asthma pa-tients. J Asthma. 2008; 45(8): 664-669. doi: 10.1080/02770900802127022.	Solo notifican los efectos secundarios, asociando solo la dosis.
21. Anderson WJ, McFarlane LC, Lipworth BJ. Prospec-tive follow-Up of novel markers of bone turnover in per-sistent asthmatics exposed to low and high doses of inhaled ciclesonide over 12 months. Clin Endocrinol Metabol. 2012; 97(6): 1929-1936. doi: 10.1210/jc.2011-3410.	No tiene grupo control.

Apéndice C. Estudios revisados de texto completo excluidos y sus razones (continuación).

Referencia	Razón de la exclusión
22. Drozdzowska B. Quantitative ultrasound at the cal-caneus in corticosteroid-treated male patients with bronchial asthma. Ultrasound Med Biol. 2004; 30(8): 1057-1061. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.06.002.	Es tratamiento oral (Prednisona).
23. Kos-Kudła B, Pluskiewicz W. Quantitative ultrasound of the heel and serum and urinary cortisol values in assessment of long-term corticotherapy side effects in female bronchial asthma patients. Ultrasound Med Biol. 1997; 23(9): 1325-1330. doi: 10.1016/S0301-5629(97)00195-6.	Evaluaron el tratamiento con un glucocorticoide en suspensión inyectable vía intramuscular.
24. Horita N, To M, Araki K, Haruki K, To Y. Risk factors of local oropharyngeal and laryngeal adverse effects from use of single inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists. Allergol Int. 2012; 61(4): 583-588. doi: 10.2332/allergolint.11-OA-0396.	Se asocia a factores de riesgo de efectos adversos locales reportados como prevalencia.
25. Kannisto S, Laatikainen A, Taivainen A, Savolainen K, Tukiainen H, Voutilainen R. Serum dehydroepiandros-terone sulfate concentration as an indicator of adreno-cortical suppression during inhaled steroid therapy in adult asthmatic patients. Eur J Endocrinol. 2004; 150(5): 687-690. doi: 10.1530/eje.0.1500687.	No tiene grupo control.
26. Malo J, Cartier A, Ghezzo H, Mark S, Brown J, *et al*.Skin bruising, adrenal function and markers of bone metabolism in asthmatics using inhaled beclomethasone and fluticasone. Eur Respir. 1999; 13(5): 993-998. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.13e11.x.	No tiene grupo control.
27. Derom E, Van Schoor J, Verhaeghe W, Vincken W, Pauwels R. Systemic effects of inhaled fluticasone oropionate and budesonide in adult patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160(1): 157-161. doi: 10.1164/ajrccm.160.1.9805106.	No tiene grupo control.

Apéndice C. Estudios revisados de texto completo excluidos y sus razones (continuación).

Referencia	Razón de la exclusión
28. Harmanci E, Ak I, Ozdemir N, Vardareli E, Elbek O, Uçgun I. The comparison of the effects of fluticasone propionate and budesonide on clinical indices and on bone mineral density in the asthmatic patients: a one year treatment study. Allergol Immunopathol. 1999; 27(6): 298-303.	No tiene grupo control
29. Wilson AM, Wendy, Sims EJ, Lipworth BJ. The skin vasoconstrictor assay does not correlate significantly to airway or systemic responsiveness to inhaled budesonide in asthmatic patients. Eur J Clin Pharmacol. 2003; 58(10): 643-647. doi: 10.1007/s00228-002-0547-1.	No tiene grupo control.
30. Nielsen LP, Dahl, R. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma. Am J Respir Crit Care Medi. 2000; 162(6): 2053-2057. doi: 10.1164/ajrccm.162.6.9912072.	No tiene grupo control.
31. Sasagawa M, Hasegawa T, Kazama J-IJ, Koya T, Sakagami T, Suzuki K, *et al*.Assessment of bone status in inhaled corticosteroid user asthmatic patients with an ultrasound measurement method. Allergol. 2011; 60(4): 459-465. doi;10.2332/allergolint.10-OA-0276.	Es un estudio de un solo brazo sin distinción de CSI
32. Langhammer A, Norjavaara E, de Verdier MG, John-sen R, Bjermer L. Use of inhaled corticosteroids and bone mineral density in a population based study: the Nord-Trøndelag Health Study (the HUNT Study). Pharmacoepidemiol Drug Saf .2004; 13(8): 569–79. doi.org/10.1002/pds.941	Midieron en conjunto los resultados, sin separar los grupos de tratamientos.
33. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, *et al*. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. N Engl J Med 2001; 345(13): 941-947. doi.org/10.1056/NEJMoa002304.	Solo especifican el grupo terapéutico.
34. McKeever T, Harrison TW, Hubbard R, Shaw D. Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in people with asthma. Chest. 2013; 144(6): 1788-1794. doi.org/10.1378/chest.13-0871	No analizaron los grupos de estudio por separado.

Apéndice C. Estudios revisados de texto completo excluidos y sus razones (continuación).

Referencia	Razón de la exclusión
35. Ekbom E, Quint J, Schöler L, Malinovschi A, Franklin K, et al. Asthma and treatment with inhaled corticosteroids: associations with hospitalisations with pneumonia. BMC Pulm Med. 2019; 19(1): 254. doi.org/10.1186/s12890-019-1025-1.	Estudio de la asociación entre la dosis-respuesta y la neumonía.
36. Kim MH, Rhee CK, Shim JS, Park SY, Yoo KH, et al. Inhaled corticosteroids in asthma and the risk of pneumonia. Allergy Asthma Immunol Res. 2019; 11(6): 795-805. doi.org/10.4168/aair.2019.11.6.795	No tiene grupo control.
37. Lee C-H, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, *et al*. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. Thorax. 2013; 68(12): 1105-1113.doi. org/10.1136/thoraxjnl-2012-203175.	Casos pacientes diagnosticados con tuberculosis y exposición a tratamientos corticosteroides orales.
38. Smeeth L, Boulis M, Hubbard R, Fletcher AE. A population based case-control study of cataract and inhaled corticosteroids. Br J Ophthalmol. 2003; 87(10): 1247-1251.doi.org/10.1136/bjo.87.10.1247.	La población de intervención es tener o no tener cataratas
39. Wilson AM, Brewster HJA, Lipworth BJ. Dose-response comparison of systemic bioactivity with in-haled budesonide and triamcinolone acetonide in asth-matic adult J Allergy Clin Immunol. 1998; 102(5): 751-756.doi.org/10.1016/s0091-6749(98)70014-4	Es un estudio de dosis-respuesta
40. Clark DJ, Lipworth BJ. Adrenal suppression with chronic dosing of fluticasone propionate compared with budesonide in adult asthmatic patients. Thorax. 1997; 52(1): 55-58. doi. org/10.1136/thx.52.1.55	Es un estudio de dosis-respuesta

Apéndice C. Estudios revisados de texto completo excluidos y sus razones (continuación).

Referencia	Razón de la exclusión
41. Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Dose-response effect for adrenal suppression with repeated twice daily inhaled fluticasone propionate and triamcinolone acetonide in adult asthmatics. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156(4Pt1): 1274-1277. doi.org/10.1164/ajrccm.156.4.97-03029.	Es un estudio de dosis respuesta
42. Waltman LC, Findlay SR, Lopez M, Lukacsko P, Morris RJ, *et al*. Adrenal function in adult asthmatics during longterm daily treatment with 800, 1,200, and 1,600 µg triamcinolone acetonide. Chest. 1992; 101(5): 1250-1256. doi.org/10.1378/chest.101.5.1250	No tiene grupo control y no es CSI inhalado
43. Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE, Hodsman AB, Fraher LJ, *et al*. Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving longterm inhaled steroid therapy for asthma. J Allergy Clin Immunol. 1995; 96(2): 157-166. doi.org/10.1016/s0091-6749(95)70003-x	No tiene grupo control y además comparan CSI oral vs. CSI inhalado.

Apéndice D. Cuadro de anexo de reacciones de disfonía y candidiasis

Autor (año)	Diseño	Población	Tratamiento (Dosis)	Duración	Parámetros de medición	Resultados
Bhalla *et al.* (2009)[55]	Transversal analítico	n=46 A: Voluntarios sanos. B: Usuarios ocasionales de CSI. C: Usuarios habituales de CSI.	Cualquier corticosteroide inhalado. No especifica dosis.	4 meses	Análisis acústico: jitter (perturbación del tono-periodo), shimmer (perturbación de la amplitud) y cociente de fase cerrada.	Parámetro / A / B / C Jitter (Medianas) Vocal pronunciada Normalmente. 0 2 39 Frase pronunciada normalmente 0 30 30 Shimmer (Medianas) Vocal pronunciada Normalmente. 4 7 32 Frase pronunciada normalmente 3 7 19 Cociente de fase cerrada (Medianas) Vocal pronunciada Normalmente. 49 43 63 Frase pronunciada Normalmente 45 40 64
Balter *et al.* (2001)[56]	Ensayo clínico de 4 brazos con un grupo control.	n=77 Pacientes con asma sin recibir CSI, asignados a 4 grupos de tratamientos. Control n=10 asmáticos sin tratamiento	4 regímenes de DPB: 1. una inhalación diaria de 250 µg mediante un inhalador de dosis medida (IDM). 2. Una inhalación diaria de 250 µg mediante un IDM con una cámara de retención (Aerochamber). 3. Dos inhalaciones diarias de 250 µg mediante un IDM. 4. Dos inhalaciones diarias de 250 µg mediante un IDM con una cámara de retención	Todos los sujetos habían recibido corticosteroides inhalados durante al menos 18 meses.	Evaluación del shimmer.	Puntuaciones medias de Shimmer I / II / III / IV / Grupo control Inicial 3.1 2.8 2.4 2.1 1.5 Dos semanas 2.7 1.85 2.2 2 1.4 Cuatro semanas 1.85 2.1 2.3 2.0 1.6

Apéndice D. Cuadro de anexo de reacciones de disfonía y candidiasis (continuación).

Autor (año)	Diseño	Población	Tratamiento (Dosis)	Duración	Parámetros de medición	Resultados
Krecicki *et al.* (2006)[57]	Casos y controles	n=50 pacientes con asma atópica y no atópica. n= 41 Voluntarios sanos.	BUD y PF.	El grupo de casos de pacientes asmáticas habían estado recibiendo tratamiento con corticosteroides inhalados al menos 3 meses	Evaluación de las cuerdas vocales, a través de un examen videoscópico detallado de la laringe.	Cambios laríngeos en pacientes con asma bronquial en comparación con el grupo de control Parámetro / pacientes n=50 / Control n=41 / Análisis estadístico / *p* Atrofia de las cuerdas vocales: 20.0% / 9.7% / 1.39 / 0.083 Atrofia de la mucosa laríngea: 44.0% / 19.5 % / 2.54 / 0.006 Arqueamiento de las cuerdas vocales.: 20.0% / 2.4% / 2.91 / 0.002
Migueres *et al.* (2022)[58]	Transversal analítico	n=121 68 pacientes asmáticos y un grupo control de 51 pacientes no asmáticos.	El tratamiento con CSI se consideró bajo si < 500 µg por día, medio si entre 500 y 1000 µg por día y alto si > 1000 µg por día (en dosis equivalente de DPB).	Todos los sujetos habían recibido corticosteroides inhalados durante al menos 18 meses.	Evaluación de las cuerdas vocales, a través de un examen videoscópico detallado de la laringe.	Disfonía Parámetro / Asmáticos (n=68) / Controles n=51 / Diferencia IC 95% / *p* VHI≥18 n, (%): 38(56) / 4(8) / 28% [20-36] / <0.0001 GRBAS ≥2 n, (%): 27(40) / 2(4) / 20% [13-27] / <0.0001 VHI≥ 18 or GRBAS ≥ 2n, %: 45(66) / 6(11) / 32% [24-40] / <0.0001 Cociente medio de fonación, *ml.S*$^{-1}$: 281.5 (183,313) / 218.3 (174,240) / 63 [22-104] / 0.0016 Tiempo máximo de fonación *: 12 (9,17) / 17 (15) / 5 [3-7] / <0.0001 Disfunción laríngea y lesiones orgánicas durante la fonación. Evaluación foniátrica (LDP) n ,%: Asmáticos n=68: 41(60) / Controles n=51: 10(19) / Diferencia IC95%: 0.25% / *p*: 41(60) OLDP n, %: 8(12) / 7(13) / 1.4% [0-3] / 1 [a] VHI: Índice de Discapacidad de Voz. [b] LDP: Disfunción Laríngea durante la Fonación. [c] OLDP: Disfunción Laríngea Orgánica durante la Fonación

Apéndice D. Cuadro de anexo de reacciones de disfonía y candidiasis (continuación).

Autor (año)	Diseño	Población	Tratamiento (Dosis)	Duración	Parámetros de medición	Resultados
Kurt *et al.* (2008)[59]	Transversal analítico	n=50 asmáticos sin tratamiento n= 40 no asmáticos n=62 asmáticos con uso de CSI 200 µg/día. n=122 asmáticos con 500 µg/día.	PF en polvo seco: de 500 µg/día y 200 µg/día, dos veces por día.	No especificado	Cultivo positivo para *Cándida albicans* junto con hallazgos físicos y/o síntomas de infección	Asmáticos/Dosis: Frecuencia de colonización por Cándida. Con 200 µg/día: 12 (19.4%) Con 500 µg/día: 31(25.4%)* Asmáticos sin tratamiento: 4(8%) No asmáticos: 4(10%) *p< 0.05

BUD: budesónida; CSI: Corticosteroide inhalado; DPB: dipropionato de beclometasona; PF: Propionato de fluticasona