



EFFECTOS DE LA TERAPIA A GRAN ALTITUD EN PACIENTES CON ASMA SEVERA, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y METAANÁLISIS

MARÍA TERESA VARGAS CUERVO

mariate.vargas@urosario.edu.co

ADRIANA ALEXANDRA FALLA GONZÁLEZ

adriana.falla@urosario.edu.co

LIZA MARCELA ACOSTA REYES

liza.acosta@urosario.edu.co

ASESOR METODOLÓGICO: DRA ELIANA ISABEL RODRÍGUEZ GRANDE

ASESOR TEMÁTICO: DR DIEGO FERNANDO SEVERICHE BUENO

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, JUNIO 24 DE 2024

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
RESUMEN.....	7
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	8
1.1 Planteamiento del problema.....	8
1.2 Justificación	9
1.3 Pregunta de investigación	11
2. MARCO TEÓRICO.....	12
2.1 Asma	12
2.2 Evaluación de la función pulmonar y evaluación de la vía aérea	18
2.3 Asma y altitud	20
3. HIPÓTESIS	22
4. OBJETIVOS.....	23
4.1 Objetivo general	23
4.2 Objetivos específicos.....	23
5. METODOLOGÍA	24
5.1 Enfoque metodológico de la investigación	24
5.2 Tipo de estudio	24
5.3 Diseños de estudios a incluir	24
5.4 Criterios de búsqueda	24
5.5 Evaluación del riesgo de sesgo	26
5.6 Proceso de recolección de los datos	28

5.7	Síntesis de los datos	28
5.8	Evaluación de la certeza de la evidencia	29
6.	RESULTADOS.....	30
6.1	Selección de estudios	30
6.2	Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos	37
6.3	Efecto en la calidad de vida medida por SGRQ y/o AQLQ	40
6.4	Efecto en la función pulmonar medida por VEF1 y/o VEF1/CVF	41
6.5	Efecto en el control de la enfermedad medido por ACQ y/o ACT	42
6.6	Efecto en el conteo absoluto de eosinófilos y niveles de IgE	43
6.7	Evaluación de la calidad de la evidencia	43
7.	DISCUSIÓN.....	46
7.1	Fortalezas y limitaciones	49
8.	CONCLUSIONES.....	51
9.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	52
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
11.	ANEXOS	58
11.1	Anexo 1 Cronograma de realización de la investigación	58
11.2	Anexo 2 Algoritmos de búsqueda en las diferentes bases de datos.....	59
11.3	Anexo 3 Estudios primarios y reportes	60

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Características de los estudios incluidos.....	32
Tabla 2 Evaluación de la certeza de la evidencia para cada desenlace (61).....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Diagrama PRISMA	30
Figura 2 Resumen del riesgo de sesgo para ensayo clínico aleatorizado RoB2 herramienta robvis(60).....	37
Figura 3 Gráfico del riesgo de sesgo para ensayo clínico aleatorizado RoB2 herramienta robvis(60).....	37
Figura 4 Resumen del riesgo de sesgo para estudios observacionales ROBINS-I herramienta robvis(60).....	39
Figura 5 Gráfico del riesgo de sesgo para estudios observacionales ROBINS-I herramienta robvis(60).....	39
Figura 6 Forest plot de AQLQ	40
Figura 7 Forest Plot AQLQ Subgrupo población adulta	40
Figura 8 Forest Plot VEF 1	41
Figura 9 Forest Plot VEF1 Subgrupo población adultos	42
Figura 10 Forest Plot VEF1 Subgrupo población pediátrica	42
Figura 11 Forest plot ACQ	43

RESUMEN

Antecedentes: el asma se ha convertido en una de las de las enfermedades respiratorias crónicas más comunes a nivel mundial, afectando entre el 1 al 29% de la población adulta y entre el 9-11 % de los niños (1-3), con un gran impacto en la morbimortalidad y costos económicos derivados de la pérdida de la productividad, el tratamiento en sus múltiples escenarios y el manejo de las complicaciones(4). Actualmente existen diversos y variados manejos escalonados que buscan un mejor control de la enfermedad; sin embargo, se estima que entre el 5% al 10% no logra un adecuado control de sus síntomas y se mantiene en un espectro de un asma severa (5). Esta población de pacientes precisa contar con nuevas alternativas de tratamiento costo-efectivas y de fácil implementación. Considerando esto, se plantea el tratamiento climático a gran altitud como una terapia emergente que ha demostrado resultados benéficos en el control de diferentes enfermedades pulmonares, incluyendo el asma (6). **Métodos:** se realizó una revisión sistemática de la literatura con la finalidad de identificar los efectos de la terapia climática a gran altura en pacientes con diagnóstico de asma severa. Se realizó la búsqueda en PubMed, Embase, Scielo, Lilacs y Google académico y CENTRAL, utilizando términos Emtree, términos MeSH, términos DeCS y términos en texto libre usando los siguientes operadores booleanos: ("Asthma"[Mesh]) AND ("Altitude"[Mesh] OR "Alpine"[Mesh]) y ('Asthma') AND ('Altitude' OR 'Alpine') para todas las bases de datos descritas previamente. Se incluyeron estudios primarios realizados en seres humanos en población infantil y adulta, con diagnóstico de asma severa expuestos a altitudes mayores a 1500 msnm. Se excluyeron publicaciones duplicadas, reportes de casos y estudios de prevalencia. Se incluyeron los estudios que encontraban alguno de los siguientes como desenlace principal; la calidad de vida medida por SGRQ y/o AQLQ, el control de la enfermedad medida por ACQ y/o ACT, la función pulmonar medida por el valor de VEF1 y la relación VEF1/CVF y el marcador de alergia a partir del valor absoluto de IgE y/o el conteo absoluto de eosinófilos. **Hallazgos:** existe evidencia estadísticamente significativa con certeza de la evidencia baja que demuestra que la intervención con la terapia climática a gran altitud (mayor a 1500m.s.n.m) mejora la calidad de vida medida a partir del cuestionario AQLQ (DM -1.64 IC 95% [-1.77 a -1.5]) y mejora el control de la enfermedad medido por ACQ (DM 1.56 IC 95% [1.35 a 1.77]). No existe evidencia suficiente para considerar que exista un cambio significativo clínicamente en la función pulmonar medido por VEF1 con este tipo de intervención a pesar de arrojar un resultado estadísticamente significativo (DM -7.38 [-7,65 a -7.11]). Se requieren más estudios para evaluar el efecto de la terapia climática a gran altitud en el conteo absoluto de eosinófilos y niveles de IgE. **Interpretación:** la terapia climática a gran altitud tiene evidencia estadísticamente significativa con una certeza de la evidencia baja en el control de síntomas y su impacto en la calidad de vida. No se encontró evidencia clínicamente significativa, pero si estadísticamente significativa para la función pulmonar y es necesario realizar más estudios para evaluar desenlaces como IgE y el conteo de eosinófilos. **Palabras clave:** *Severe asthma, altitude, Quality of Life, Respiratory symptoms, lung function.*

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

El asma es una de las enfermedades respiratorias más prevalentes e importantes tanto en la población adulta como infantil. Se caracteriza por una inflamación de la vía aérea inferior en la cual intervienen factores externos como aeroalérgenos y factores genéticos, los cuales favorecen la activación de la cascada inflamatoria y desencadenan una hiperreactividad bronquial que disminuye la luz de la vía aérea, generando dificultad para respirar y sibilancias (7). Debido a la globalización y su carácter multifactorial, se ha convertido en una de las enfermedades respiratorias crónicas de mayor importancia clínica y con mayor carga de enfermedad; afectando a aproximadamente 334 millones de personas en el mundo (7). De acuerdo con el Global Burden of Disease el asma fue responsable de 21,6 millones de DALYs en 2019, es decir 20,8% de los DALYs totales de enfermedades respiratorias (8). Respecto a los costos del asma severo un estudio en los Estados Unidos en el 2012 estimó el costo anual en aproximadamente \$ 47,202 y otro estudio en España lo estimó en € 9,014. Respecto a los costos directos un estudio británico estimó el valor anual en £ 861 y otro estudio de Estados Unidos en \$ 2,965. Adicionalmente se estima que el costo anual por persona por medicamentos es de aproximadamente \$4,545 en un periodo de 3 meses. Sumado a esto también hay datos sobre los costos indirectos derivados de los días perdidos de escuela o trabajo, el absentismo, el presentismo y la disminución de la actividad estimando que en promedio se pierden entre 8-36 días de trabajo o escuela, el costo del absentismo es de \$697 por paciente/año y el costo por presentismo anual puede ser de \$4,480(9).

El asma se puede clasificar en asma intermitente, asma leve persistente, asma moderado persistente, asma difícil de tratar y asma severa. De acuerdo con la última Guía Internacional para la definición, manejo y tratamiento del asma severa de la Sociedad Europea Respiratoria (GINA) y la Asociación Torácica Americana (ATS), para definir asma severa se requiere tener un diagnóstico confirmado de asma, tener adecuadamente controladas las comorbilidades, requerir dosis elevadas de corticosteroides inhalados y necesitar un segundo medicamento para lograr un control de los síntomas, o, que, a pesar de tener todo el esquema de manejo indicado, persistan los síntomas (10, 11). Por otro lado, es importante tener en cuenta el fenotipo de asma para orientar adecuadamente el tratamiento, ya que, al ser una enfermedad crónica, el objetivo principal es tener un mejor control de los síntomas, impactando positivamente en la calidad de vida de los pacientes (11).

Dentro de los principales impactos que tiene el asma severa se destaca la limitación para la realización de actividad física por el no control de los síntomas, lo que impacta la calidad de vida, la afectación de la calidad del sueño al presentar dificultad para respirar y episodios de tos en las noches, lo que puede derivar en problemas de fatiga y disminución de la concentración en el día, puede aumentar las tasas de ausentismo tanto a nivel escolar como laboral por el no control de los síntomas que llevan a una limitación para realizar las actividades básicas diarias. Así mismo, el uso constante de medicamentos para tratar de tener un control sintomático puede derivar en consecuencias y efectos secundarios a largo plazo, así como aumentar el riesgo de complicaciones derivadas del uso crónico de éstos. El asma también representa una carga emocional importante para el paciente que no tiene un adecuado control de su enfermedad y puede derivar en otros trastornos de salud mental como ansiedad, depresión entre otros. El asma severa de difícil control

lleva a inconvenientes económicos a algunos pacientes puesto que deben cubrir los costos de medicamentos, terapias y hospitalizaciones (1, 10). Según el estudio observacional retrospectivo de Roche et-al, la probabilidad de supervivencia a dos años de los pacientes con asma severa no controlada fue menor que la población general y menor que en la cohorte de asmáticos controlados. Las consultas a urgencias y hospitalizaciones también fueron mayores en estos pacientes que en la población general. Adicionalmente estos pacientes tuvieron mayores requerimientos de servicios médicos y medicamentos que se asocian a un incremento en los costos derivados de su enfermedad (12). En cuanto a la mortalidad, el metaanálisis de Sado et-al del 2023 en el que evaluaron factores predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por exacerbación del asma se encontró que la incidencia de mortalidad a corto plazo en estos pacientes fue del 6% (95% IC= 3-9%, I-cuadrado=99%) con un rango de 0.79% a 18% (13). Por otro lado, en un estudio observacional retrospectivo realizado en Nigeria en una muestra de 124 pacientes con asma severa la incidencia de mortalidad por esta causa fue de 4.8% (14).

A pesar de los avances terapéuticos, la carga de pacientes con asma severa no controlada sigue siendo un desafío que amerita continuar buscando alternativas de manejo que puedan considerarse parte del algoritmo de tratamiento estándar. El tratamiento climático a gran altura históricamente se ha aplicado en el manejo del asma, con recientes estudios reportando mejoría en marcadores inflamatorios en asma severa. El ambiente a grandes alturas se caracteriza por ser un aire seco y limpio con menor concentración de ácaros, lo que podría explicar la mejoría de los pacientes con asma alérgica. Sin embargo, esto podría ser un posible mecanismo que llevaría a una menor inflamación de las vías aéreas y una mejoría de la capacidad pulmonar por los efectos inmunomoduladores y la reducción de los alérgenos que desencadenan el asma. Al tener un mejor control de la función pulmonar, hay una reducción en las exacerbaciones, hospitalizaciones y una disminución en el uso de medicamentos. Basado en estudios observacionales esta terapia representa una alternativa de tratamiento natural viable en pacientes con diferentes fenotipos de asma que no logran un control a pesar de las alternativas de tratamiento disponibles y recomendadas por las guías de manejo (6, 15). No obstante, hay evidencia que, con el cambio climático y los cambios en las técnicas de construcción, las concentraciones de los alérgenos de los ácaros del polvo no disminuyan con el incremento de la altitud (16).

1.2 Justificación

El asma es un problema de salud pública a nivel mundial que afecta el entre el 1 al 29% de la población adulta y entre el 9-11 % de los niños en diferentes países, cuyas metas terapéuticas a largo plazo consisten en lograr un buen control sintomático y, en minimizar exacerbaciones, efectos secundarios del tratamiento, limitación al flujo de aire y, por supuesto, minimizar el riesgo a futuro de mortalidad relacionada al asma (1-3). La optimización en diagnóstico y manejo ha tenido un impacto positivo en la mortalidad global del asma; sin embargo, esta tendencia se detuvo del 2006-2012, cuando no mejoró la tasa global de mortalidad por asma (4). A pesar de contar con guías de manejo claramente definidas y avaladas, así como terapias inhaladas efectivas, medicamentos controladores e incluso terapias biológicas aprobadas para el manejo de asma (ej.: anti-IgE, Anti IL5/5R, Anti IL4R/13), existe aún un grupo de pacientes, aproximadamente un 39%, que no logra tener un adecuado control de su enfermedad (4).

El asma severa tiene un impacto en la calidad de vida del paciente, en el sistema de salud y en la economía. La calidad de vida relacionada a la salud se ve limitada a causa de los síntomas respiratorios, la vitalidad, el bienestar emocional y social; se afecta la calidad del sueño y se ve mayor ausentismo escolar y laboral. Asimismo, los pacientes con asma severa tienen mayor riesgo de los eventos adversos asociados al uso crónico de corticoides tanto inhalados como orales (4).

Los pacientes con asma severa no solamente requieren de manejo con medicamentos como los corticosteroides inhalados o los agonistas betaadrenérgicos, sino que también pueden requerir el uso de otro tipo de medicamentos como los corticosteroides orales y los medicamentos biológicos. Este manejo representa elevados costos de salud. Es por esto por lo que se hace importante buscar herramientas que permitan a estos pacientes lograr un mejor control sintomático y así impactar en factores como los costos al sistema de salud, la mortalidad y morbilidad asociada a este padecimiento (11). Si bien el número de pacientes con asma severa se encuentra entre el 3.7-10% del total de pacientes asmáticos, actualmente las alternativas que se ofrecen a este grupo de pacientes generan grandes costos a los sistemas de salud y generan efectos secundarios importantes (11).

Para la comunidad científica resulta pertinente conocer todos los efectos del tratamiento del asma a grandes alturas, incluyendo cambios en las pruebas de función pulmonar además de otros marcadores de la enfermedad que cada vez se utilizan más en la práctica clínica tales como el número de exacerbaciones, la capacidad del ejercicio, el impacto en la calidad de vida, medido a través de cuestionarios como SGRQ y AQLQ, entre otros marcadores más específicos como los niveles de FeNO, el conteo de eosinófilos y los niveles de IgE.

El tratamiento del asma a grandes altitudes representa una terapia novedosa y aún se encuentra en investigación, por lo que esta revisión sistemática es pertinente para reunir, analizar y sintetizar la mejor evidencia disponible en cuanto al efecto de esta terapia y con esto poder contar con información objetiva y actual para proporcionar una base de evidencia sólida que respalde la toma de decisiones en la práctica clínica. Además, esta revisión permite identificar y completar vacíos en el conocimiento de esta terapia que impulsen a su vez la necesidad de realizar investigaciones futuras con una robustez metodológica más amplia que mejoren la calidad de la evidencia. Esto permitirá contemplar la inclusión de esta terapia en los algoritmos de manejo ya establecidos y así brindar a los pacientes un mejor control de la enfermedad y consecuentemente, una mejoría en su calidad de vida.

1.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto que tiene la terapia climática a gran altura en los principales desenlaces clínicos evaluados en pacientes con asma severa?

- Población: pacientes con asma severa
- Intervención: terapia climática a gran altura (mayor a 1500msnm) asociado a terapia estándar
- Comparador: tratamiento estándar para asma severa
- Outcome (desenlace): efecto en calidad de vida medida por SGRQ y/o AQLQ, función pulmonar medida por VEF1 y/o relación VEF1/CVF, valor absoluto de IgE y/o conteo de eosinófilos, control de la enfermedad ACQ5 y/o ACT
- Studies (estudios a incluir): ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, tesis doctorales y tesis de subespecializaciones

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Asma

El asma es una de las enfermedades crónicas inflamatorias de la vía aérea más comunes a nivel mundial tanto en niños como en adultos (4, 17). Se estima una prevalencia mundial del 4,3%, con prevalencias mayores en países desarrollados comparado con menores prevalencias en países en vía de desarrollo (17). Su severidad puede variar de presentaciones leves a severas (18). El asma severa deriva de un asma no controlada y difícil de tratar, de tal manera que la Estrategia Global para el Manejo del Asma y la Prevención (GINA – por sus siglas en inglés) define al asma severa como el asma no controlada a pesar de la adherencia a las dosis máximas de corticoesteroides inhalados asociado a beta agonistas de acción prolongada (ICS-LABA) y el manejo de factores contribuyentes (1).

2.1.1 Impacto en la calidad de vida y carga económica

La prevalencia del asma severa descrita en diferentes fuentes está entre el 3.7% al 10% de los pacientes con asma (1, 18). A pesar de que la prevalencia del asma severa es baja, las consecuencias negativas en la calidad de vida derivadas del deterioro en la función pulmonar de estos pacientes son aún mayores (4). Es conocido que la calidad de vida de los pacientes con asma severa se ve comprometida principalmente por los síntomas y la limitación que estos generan sobre las actividades cotidianas. Por otra parte, para el 2019, la tasa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) debido al asma fue de 273,6 (19). Por su parte, los costos de los medicamentos, el aumento en el número de exacerbaciones y el requerimiento de manejo intrahospitalario debido al asma difícil de tratar, implican mayores cargas económicas. Según un análisis realizado por BTS (British Thoracic Society), para el 2015 se gastaban entre £2,912 y £4,217 por paciente, de tal manera que el asma debe ser considerado como un problema de salud pública a la que hay que prestar la importancia que se merece (20).

2.1.2 Fisiopatología del asma

Fisiopatológicamente, el asma es una enfermedad heterogénea en la que intervienen múltiples mecanismos que derivan de las interacciones entre el huésped y el ambiente, las cuales median diferentes mecanismos funcionales y patológicos (endotipos) que finalmente se expresan en determinadas características observables (fenotipos) (17). Diferentes células del sistema inmunológico intervienen en los mecanismos inflamatorios del asma, en donde predominan efectos mediados por eosinófilos, neutrófilos, linfocitos T, macrófagos, así como células estructurales de la vía aérea (21).

La exacerbación asmática se divide en dos etapas: la fase temprana y la fase tardía. En la primera fase, los anticuerpos IgE liberados por células plasmáticas sensibilizadas responden a diversos desencadenantes ambientales como ácaros del polvo, polen y humo de tabaco. Estos anticuerpos se unen a mastocitos y basófilos de alta afinidad, que al ser expuestos a contaminantes liberan citocinas y se degranulan, liberando histamina, prostaglandinas y leucotrienos. Estas sustancias provocan contracción del músculo liso y estrechamiento de las vías respiratorias. Los linfocitos Th2 juegan un papel crucial al producir interleucinas como IL-4, IL-5, IL-13 y GM-CSF,

facilitando la comunicación celular y manteniendo la inflamación. En la fase tardía, eosinófilos, basófilos, neutrófilos y células T auxiliares y de memoria se localizan en los pulmones, causando broncoconstricción e inflamación. Los mastocitos transportan reactantes hacia áreas inflamadas durante esta fase. Es esencial comprender estos procesos para dirigir la terapia adecuada y aliviar tanto la broncoconstricción como la inflamación, adaptándose a la gravedad de la enfermedad. Esta inflamación y broncoconstricción intermitente obstruyen el flujo de aire y aumentan el esfuerzo respiratorio (22).

La hiperreactividad de las vías respiratorias es una característica crucial del asma, manifestada por una respuesta excesiva de contracción bronquial frente a diversos estímulos. Esta reacción puede deberse a múltiples mecanismos, como el incremento de histamina liberada por mastocitos o el aumento de la masa muscular lisa en las vías respiratorias. Además, se observa un aumento en el tono vagal y un incremento de calcio intracelular libre, intensificando la capacidad de contracción de las células del músculo liso en las vías respiratorias. Las pruebas de provocación bronquial se emplean para evaluar la severidad de esta hiperreactividad, que es clínicamente significativa debido a su asociación con un deterioro mayor en la función pulmonar y un mayor riesgo de desarrollo y exacerbación del asma a lo largo de la vida. Abordar precozmente esta hiperreactividad con tratamiento específico puede mitigar estos efectos. En conjunto con la inflamación, la presencia de leucocitos, exudado y mucosidad en los bronquiolos puede dificultar la respiración normal. El aumento de miofibroblastos contribuye a la producción de colágeno y al engrosamiento de la membrana basal, reduciendo la distensibilidad pulmonar y aumentando la carga de trabajo respiratorio (22). , provocará un aumento del epitelio, lo que estrecha la capa de músculo liso y la lámina reticular. Como resultado, se produce un aumento del engrosamiento de la membrana basal (22).

La remodelación de las vías respiratorias ocurre cuando las células epiteliales cambian a un estado mesenquimal, aumentando la cantidad de músculo liso presente. Durante este proceso, las células epiteliales pierden su adherencia y polaridad funcional, reorganizando su estructura para adoptar características de células mesenquimales. Además, los eosinófilos pueden intensificar este proceso de remodelación de las vías respiratorias al liberar TGF- β y citocinas en interacción con los mastocitos. Estos cambios en la estructura de las vías respiratorias pueden exacerbar la inflamación y agravar el asma con el tiempo si no se manejan adecuadamente. (22).

2.1.3 Fenotipos del asma

Reconociendo al asma como una enfermedad heterogénea y multifactorial, se ha propuesto entender esta enfermedad a partir de diferentes fenotipos en los que se pueden clasificar a los pacientes a partir de las características clínicas, alteraciones en exámenes de laboratorio y características moleculares que sean propias de cada paciente(23). Entender el asma desde la visión clasificatoria por fenotipos permite realizar un abordaje individualizado de cada paciente, así como proponer tratamientos personalizados. Los fenotipos consisten en grupos de pacientes con características en común ya sea por un desencadenante genético o del medio ambiente (10). Dentro de los diferentes fenotipos de asma que se han descrito se tienen: el asma de inicio temprano, el asma de inicio tardío, el asma asociada a obesidad, el asma inducida por el ejercicio, asma eosinofílica y asma neutrofílica (18, 23).

El asma de inicio temprano suele asociarse a un mayor componente alérgico y a una mayor predisposición genética comparado con el asma de inicio en la adultez; usualmente se presenta en conjunto a cuadros de dermatitis, rinitis y antecedente de historia familiar de asma. Cuando hay evidencia de niveles séricos elevados de IgE y una función pulmonar deteriorada, es más probable desarrollar un asma severa y difícil de tratar (17, 23). El asma de inicio en la adultez suele tener presentaciones más severas, con bajas tasas de remisión y rápido deterioro pulmonar; muchas veces es difícil de diagnosticar (23).

El asma eosinofílica, por su parte, se puede clasificar en asma eosinofílica alérgica y asma eosinofílica no alérgica. El asma alérgica se correlaciona más con el asma de inicio temprano, con un alto componente de atopia y niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE); la exposición a aeroalérgenos representa uno de los desencadenantes más importantes para este fenotipo. Por otro lado, en el asma no alérgica, suele no haber elevación de inmunoglobulina E y hay una gran asociación con poliposis nasales (20).

Además, se han descrito el asma eosinofílica que aparece en etapas tardías, el asma desencadenada por el ejercicio, el asma vinculada a la obesidad, el asma neutrofílica y el asma paucigranulocítica. No obstante, este enfoque de los 6 fenotipos descrito por primera vez en el 2012 por Wenzel fue reemplazado por el concepto de los endotipos según la respuesta inmunológica que predomina donde el asma tipo 2 o endotipo Th2 “alto”, en la que predomina la acción de las células T ayudadoras tipo 2 (Th2) y relacionada con mediadores de los linfocitos T ayudadores 2 tales como las interleuquinas 4, 5 y 13 (IL-4, IL-5, IL-13) que generan una activación y aumento de eosinófilos, desencadenándose un aumento en la producción de inmunoglobulina E y, el asma no tipo 2 o Th2 “bajo”, en la cual se evidencia una inflamación no alérgica no eosinofílica, paucigranulocítica en la que prima una respuesta neutrofílica y en la que predomina la acción de células T ayudadoras tipo 1 y tipo 17 (Th1 y Th17) (20). Esta nueva diferenciación permite la implementación de nuevos marcadores que ayudan a establecer el fenotipo expresado tales como los eosinófilos en sangre, la medición de la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) y de esta manera realizar un tratamiento más enfocado y dirigido al fenotipo (10, 21, 24).

El asma tipo 2 es característico del asma tipo alérgico clásico, siendo el endotipo más frecuentemente asociado en niños y en adultos quienes tienen un alto componente de sensibilización a alérgenos ambientales (ácaros de polvo, hongos, polen, entre otros) (24). El infiltrado inflamatorio predominante en este tipo de asma es mediado por eosinófilos. Para que se genere la respuesta inmunológica mediada por los linfocitos Th2, es necesario la liberación de citoquinas proinflamatorias como las interleuquinas 25 y 33 (IL-25, IL-33) y la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), las cuales a su vez también inducen a la producción de otras citoquinas inflamatorias proalérgicas: IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, así como la acción de la IgE y mastocitos, característicos del asma alérgica (21, 24). Por su parte, el infiltrado inflamatorio que predomina en el asma no tipo 2 es mediado principalmente por neutrófilos. Este tipo se ha asociado a presentaciones más severas del asma, puesto que se ha descrito que la neutrofilia en las vías respiratorias favorece la hiperreactividad bronquial y la obstrucción persistente de las vías aéreas con mayor pérdida de la función pulmonar (24). Los dos tipos de asma pueden coexistir en un mismo paciente asmático, presentándose un infiltrado inflamatorio mixto: eosinofílico y neutrofílico; este tipo está comúnmente asociado al asma severa (24).

2.1.4 Diagnóstico y clasificación de asma severa

Diagnóstico de asma

Según las directrices GINA, al realizar el diagnóstico inicial de asma en adultos, adolescentes y niños de 6 a 11 años, se deben considerar dos criterios fundamentales para la evaluación (25). Para realizar el diagnóstico inicial de asma en adultos, adolescentes y niños entre 6 a 11 años, de acuerdo con las guías GINA, se deben tener en cuenta dos criterios principales a evaluar (25)

- 1- Historia de patrones respiratorios característicos
Este criterio toma en cuenta la presencia de signos y síntomas como: sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y/o tos, los cuales adicionalmente se pueden caracterizar por variar en tiempo e intensidad, empeorar en horarios nocturnos o al despertar, así como también se pueden exacerbar con el ejercicio, la risa, el aire frío y aparecer o empeorar cuando se presentan infecciones virales.
- 2- Evidencia de limitación variable del flujo de aire espiratorio
Este criterio se evalúa a partir de uno o más de los siguientes hallazgos espirométricos o evaluación de PEF cuando la espirometría no esté disponible
 - Reversibilidad positiva al broncodilatador con espirometría o PEF:
 - En adultos: incremento desde el estado basal del VEF1 o CVF de $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml, con mayor confianza si el incremento es $\geq 15\%$ y ≥ 400 ml; o incremento en PEF $\geq 20\%$.
 - En niños: incremento desde el estado basal del VEF1 $\geq 12\%$ del predicho (o en PEF $\geq 15\%$).
 - Variabilidad excesiva del PEF dos veces al día durante 2 semanas
 - Adultos: variabilidad media diaria del PEF diurno $> 10\%$
 - Niños: variabilidad media diaria del PEF diurno $> 13\%$
 - Incremento en la función pulmonar después de 4 semanas de tratamiento con los mismos parámetros de espirometría o PEF descritos en el ítem inicial de reversibilidad positiva al broncodilatador para niños y adultos
 - Prueba de provocación bronquial positiva de acuerdo con criterios definidos en las guías GINA
 - Variación excesiva en la función pulmonar entre visitas (buena especificidad, pero poca sensibilidad)
 - Adultos: variación del VEF1 $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml (o del PEF $\geq 20\%$) entre visitas.
 - Niños: variación del VEF1 $\geq 12\%$ (o del PEF $\geq 15\%$) entre visitas.

Es crucial realizar un diagnóstico preciso del asma para evitar tratamientos innecesarios y para no perder de vista otras condiciones médicas que requieran tratamientos diferentes. Además de evaluar criterios clínicos y la función pulmonar, se mencionan otros exámenes como el test de

provocación bronquial, pruebas de alergia (que incluyen niveles de IgE y prueba de punción cutánea), imágenes nucleares (principalmente para evaluar diagnósticos diferenciales) y la medición de la concentración fraccional de óxido nítrico exhalado (FeNO). Estas pruebas pueden ser útiles para respaldar el diagnóstico del asma, aunque no se consideran rutinarias ni obligatorias. (25)son considerados rutinarios y mandatorios para realizar el diagnóstico(25).

También es fundamental reconocer que el diagnóstico de asma puede variar según las características específicas de cada paciente, como por ejemplo: mujeres embarazadas, atletas, adultos mayores, fumadores y exfumadores, personas con obesidad, casos de asma ocupacional o exacerbaciones relacionadas con el entorno laboral, entre otros contextos a tener en cuenta (25). Adicionalmente, es importante tener en cuenta que hay algunos contextos en los cuales el diagnóstico de asma puede variar de acuerdo a las características individuales del paciente, como lo son: las mujeres embarazadas, los atletas, los adultos mayores, los fumadores y exfumadores, los pacientes con obesidad, el asma ocupacional o que se exacerba en el trabajo, entre otros a considerar (25).

Evaluación de la enfermedad: control y severidad

Después de establecer el diagnóstico de asma, es crucial llevar a cabo un seguimiento continuo y una evaluación regular del paciente para determinar el grado de control de la enfermedad y su severidad.

El nivel de control de la enfermedad se determina por la efectividad del tratamiento en reducir o eliminar las características de la enfermedad. Evaluar el control del asma implica considerar tanto la gestión de los síntomas como el riesgo de resultados adversos. Un control inadecuado está asociado con una mayor carga de la enfermedad y un riesgo elevado de exacerbaciones, que pueden representar complicaciones graves. El grado de control de la enfermedad resulta de la interacción entre factores genéticos del paciente, los mecanismos subyacentes de la enfermedad, el tratamiento aplicado, el entorno y factores psicosociales.(25).la enfermedad. El control de la enfermedad es el resultado de una interacción entre los antecedentes genéticos del paciente, los mecanismos intrínsecos de la enfermedad, el tratamiento instaurado, el ambiente y factores psicosociales(25).

La evaluación del control de la enfermedad implica revisar la gestión de los síntomas en las últimas 4 semanas o más, así como realizar mediciones de la función pulmonar después de 3-6 meses de iniciar el tratamiento con corticosteroides inhalados. Posteriormente, se deben realizar evaluaciones periódicas, por ejemplo, cada 1 a 2 años, con una frecuencia mayor en pacientes con mayor riesgo o con asma severa. (25). La evaluación del control de la enfermedad incluye la evaluación del control de los síntomas en las últimas 4 semanas o más, medición de la función pulmonar una vez implementado el tratamiento tras 3-6 meses de estar en manejo con corticoesteroides inhalados, luego periódicamente por ejemplo una vez cada 1 a 2 años, pero con una mayor periodicidad en quienes se encuentran con más riesgo y en quienes tienen asma severa(25).

Otro aspecto fundamental en la evaluación de la enfermedad es revisar la técnica de inhalación, ya que frecuentemente puede ser la causa de un control deficiente de la enfermedad. Además, es crucial evaluar otras condiciones coexistentes que puedan afectar el manejo de la enfermedad,

como rinitis, rinosinusitis, reflujo gastroesofágico, apnea del sueño, ansiedad, entre otras, las cuales pueden contribuir a un deterioro significativo en la calidad de vida (25). Otro de los aspectos clave en la evaluación de la enfermedad es la evaluación de la técnica de inhalación, pues muchas veces, este puede ser el motivo del mal control de la enfermedad, así como también es importante evaluar otras comorbilidades que puedan influir en el control de la enfermedad como la rinitis, rinosinusitis, reflujo gastroesofágico, apnea del sueño, ansiedad, entre otros que favorecen un mayor deterioro en la calidad de vida(25).

En cuanto a la evaluación de la gravedad del asma, esta se realiza retrospectivamente después de 2 a 3 meses de tratamiento para evaluar la intensidad del mismo, el control de los síntomas y la frecuencia de exacerbaciones. Un paciente se considera que tiene asma severa si su enfermedad muestra una relativa resistencia al tratamiento intensivo con altas dosis de corticosteroides inhalados y agonistas beta 2 de acción prolongada (LABA), y por lo tanto podrían beneficiarse de otras terapias biológicas. La guía GINA enfatiza evitar el uso del término "asma leve" debido a que puede dar la impresión de que es una forma de asma fácil de manejar, cuando de hecho estos pacientes, aunque tengan síntomas poco frecuentes, aún pueden experimentar exacerbaciones graves o fatales. El riesgo de estas exacerbaciones se reduce significativamente con el uso de corticosteroides inhalados (25). Cabe resaltar que una de las recomendaciones en las que enfatiza la guía GINA, es que se evite utilizar el término de asma leve, pues este término hace pensar que es un asma "fácil de tratar", pero en realidad estos pacientes con síntomas que sean poco frecuentes podrían de igual manera tener exacerbaciones fatales o severas de la enfermedad y este riesgo se reduce de manera considerable con el uso de corticoesteroides inhalados(25).

Asma no controlada y asma severa

Es importante tener presente que la falta de control del asma suele ser la razón más común de la persistencia de los síntomas y exacerbaciones, pero así mismo se puede mejorar más fácilmente. Por este motivo, es importante reconocer los principales factores que conllevan a un mal control de la enfermedad entre los cuales se encuentran: inadecuada técnica de inhalación, pobre adherencia a la medicación, un diagnóstico incorrecto de asma, varias morbilidades asociadas, exposición a agentes sensibilizantes e irritantes en el hogar o en el ambiente de trabajo, incluyendo el humo de cigarrillo. Efectivamente, puede que otros pacientes no estén presentando ninguno de estos factores que expliquen un mal control de la enfermedad, casos en los que probablemente si se esté tratando de una verdadera asma severa refractaria al tratamiento. Por este motivo, resulta fundamental poder distinguir un asma no controlada a un asma severa (25).

2.1.5 Tratamiento y alternativas de tratamiento del asma severa

Al ser una enfermedad crónica, el mayor objetivo en el tratamiento de esta patología es el control efectivo de los síntomas y así lograr tener una disminución en las exacerbaciones. Aunque la gran mayoría de los pacientes asmáticos logran un adecuado control con los corticoides inhalados y los agonistas B2, cuando estas dos alternativas no son suficientes se debe recurrir al uso de corticosteroides orales (10). De acuerdo con la última definición del asma severa compartida por la Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Americana Torácica se necesita que el paciente presente un diagnóstico confirmado de asma, un manejo adecuado de sus comorbilidades y que

además de esto, el paciente requiera una dosis elevada de medicamentos corticosteroides inhalados junto con un segundo medicamento controlador para prevenir el no control de la misma, o que presente continuidad de sus síntomas a pesar de la terapia. Así mismo, se clasifican como pacientes con asma severa los pacientes que empeoren sus síntomas al reducir la dosis de los medicamentos corticosteroides ya sea inhalados u orales y que no se ajusten a ninguno de los siguientes criterios: un pobre control de los síntomas representado en un puntaje en el ACQ >1.5 , en el ACT < 20 , o un mal control según los criterios de la guía GINA, que presenten exacerbaciones frecuentes severas, es decir dos o más tratamiento con corticoides orales en el último año con una duración mayor de 3 días en cada episodio, que tengan exacerbaciones graves representadas por antecedentes de hospitalización, ingreso a cuidados intensivos o con ventilación mecánica en el último año por una exacerbación de la patología o que presenten una espirometría con limitación obstructiva, representada por un VEF1 post broncodilatador $<80\%$ (10). Los asmáticos severos deben tener una valoración clínica en la que se revise si presentan factores desencadenantes, qué tan adherentes son a la terapia, si presentan otras condiciones que puedan generar exacerbación de sus síntomas o que puedan orientar a otros diagnósticos y en lo posible se debe intentar establecer el fenotipo para así orientar de una manera más adecuada la terapia y brindar una mejor calidad de vida a los pacientes (10).

Dentro del tratamiento escalonado propuesto para el manejo del asma, cuando no hay control de la enfermedad a pesar de comprobarse una técnica de inhalación correcta y una adecuada adherencia tras la optimización de la terapia existente (Corticoesteroides, beta agonistas de corta y larga acción, antagonistas de receptores de leucotrienos) con diferentes combinaciones de los mismos a mayores dosis, se proponen otras alternativas terapéuticas en las que se incluyen por ejemplo el uso de antagonistas muscarínicos de acción prolongada, así como también se empiezan a considerar terapias biológicas como Anti inmunoglobulina E (Omalizumab), anti interleuquina 5/5R (Mepolizumab y Reslizumab), anti interleuquina 4R α (Dupilumab) y Linfopoyetina estromal antitímica: anti TSLP (Tezepelumab); además de esto se empiezan a proponer otro tipo de terapias aún más novedosas como la termoplastia bronquial (26).

2.2 Evaluación de la función pulmonar y evaluación de la vía aérea

Para una evaluación completa de la función pulmonar, se recomienda realizar una serie de pruebas que incluyen la medición de volúmenes pulmonares, donde se puede identificar atrapamiento de aire mediante un incremento en el volumen residual y en la capacidad pulmonar total. También se considera importante la prueba de capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), que puede mostrar resultados normales o aumentados en casos de asma severa. Además, se deben realizar estudios de la fuerza muscular inspiratoria (presión máxima inspiratoria) y espiratoria (presión máxima espiratoria), las cuales complementan la evaluación básica que es la espirometría antes y después de la administración de un broncodilatador (10).

Para la inflamación de la vía aérea están investigando actualmente diversos marcadores tales como la eosinofilia en esputo inducido o el análisis del óxido nítrico en el aire exhalado.

2.2.1 Cuestionario SGRQ

El cuestionario Respiratorio de Saint George (SGRQ) es un cuestionario que se utiliza en enfermedades obstructivas para realizar una evaluación a la calidad de vida (27). Consta de 50

ítems en los que se obtiene información sobre los síntomas, el impacto de la enfermedad en la actividad física diaria y de la disfunción psicosocial, obteniendo un puntaje total entre 0 y 100 puntos donde 0 representa la mejor salud posible y 100 representa la peor salud posible (28). Sus valores mínimos de significancia clínica se encuentran desde la disminución de cuatro puntos como una efectividad de tratamiento levemente eficaz, una disminución de ocho unidades moderadamente eficaz, y una disminución de doce unidades muy eficaz (29, 30).

2.2.2 Cuestionario AQLQ

El cuestionario de calidad de vida en Asma es un cuestionario específico de calidad de vida desarrollado para evaluar la enfermedad en ensayos clínicos. Se manejan dos versiones AQLQ original y el AQLQ estandarizado (AQLQs). La diferencia entre uno y otro radica en que en el AQLQs las actividades específicas de los pacientes que se encuentran en el original se remplazaron por cinco actividades genéricas. En este cuestionario se encuentran treinta y dos preguntas organizadas en cuatro dominios; síntomas, limitación de actividad, función emocional y estímulos del medio ambiente. Cada pregunta se califica con un puntaje de siete (7), siendo sin limitación a uno (1), siendo limitación severa. El puntaje total se calcula con el promedio de las preguntas y los cuatro puntajes de cada dominio son los promedios de las preguntas en cada dominio respectivamente (31, 32). Sus valores mínimos de significancia clínica son una diferencia de 0.5 para la escala en general y para cada uno de los dominios (33).

2.2.3 Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1)

El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) representa la cantidad máxima de aire que se puede exhalar en un segundo con esfuerzo máximo. Este valor puede expresarse como un porcentaje del valor predicho normal, el cual varía según la altura, peso y etnia del individuo. En entornos clínicos, se utiliza para evaluar la efectividad de los tratamientos para el asma. Además, este valor predictivo sirve como indicador del grado de obstrucción de las vías respiratorias y ayuda a clasificar la severidad del asma. Está estrechamente relacionado con resultados como la necesidad de hospitalización (34-37). El valor de significancia clínica es un aumento del VEF1 $\geq 20\%$ en estudios de corta duración (semanas) y $\geq 15\%$ en estudios de larga duración (≥ 1 año) (38).

2.2.4 VEF1/CVF

La relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la capacidad vital forzada (CVF) es uno de los parámetros que se reporta en el estudio espirométrico como medida para determinar si hay una adecuada función pulmonar. Los valores normales de VEF1/CVF deben ser superiores al 70%. Valores por debajo de esta referencia se asocian principalmente a patologías pulmonares obstructivas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma. Sin embargo, es importante tener en cuenta que no siempre una prueba espirométrica normal descarta la presencia de asma, pues muchos pacientes con asma tienen intervalos de tiempo en los que cursan con una adecuada función pulmonar (39).

2.2.5 Valor absoluto de IgE

Los valores absolutos de Inmunoglobulina E son conocidos como uno de los marcadores inflamatorios en asma. Se ha encontrado una relación entre los niveles elevados de IgE sérica y la presencia del asma y la hiperreactividad (40). Independiente del fenotipo de asma, los niveles séricos de Inmunoglobulina E son más elevados que en la población general ya que los niveles específicos y totales de IgE juegan un rol importante en la cascada de inflamación del asma. A mayores niveles de IgE es más probable que la severidad del asma sea mayor, sin embargo, no todas las personas que tienen niveles elevados de IgE tienen asma (41).

2.2.6 Cuestionario de control de asma ACQ

Fue desarrollado para evaluar el control de la enfermedad de los pacientes asmáticos y es uno de los instrumentos más utilizados. Cuenta con siete preguntas y las respuestas se evalúan en una escala de uno a seis donde uno es control total de la enfermedad y seis es gravemente descontrolado. El paciente debe responder preguntas sobre las experiencias de la última semana acerca de la limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancias, síntomas al caminar y los despertares nocturnos. El puntaje se calcula con el promedio de las preguntas y se usa en los ensayos clínicos para evaluar un cambio significativo en el control del asma. El valor mínimo de significancia clínica es una variación en 0.5 (42-44).

2.2.7 Test de control de asma ACT

Es un cuestionario que se realiza directamente en los pacientes con asma, compuesto por 5 ítems y cuyo objetivo principal es identificar a aquellos pacientes que tienen un pobre control del asma. En las variables a evaluar en este cuestionario se incluyen: la dificultad para respirar, los síntomas generales del asma que causan despertares nocturnos, el uso de medicamentos de rescate, la limitación que genera la enfermedad para las actividades de la vida diaria y la autoevaluación general del control del asma. Sobre cada uno de los 5 ítems se interroga sobre la frecuencia en las últimas 4 semanas en una escala de valores enteros del 1 al 5, donde 1 es la mayor frecuencia y 5 es la nula frecuencia. La puntuación total es el resultado de la sumatoria de cada puntuación dada a cada pregunta y puede variar con valores entre 5 (control deficiente del asma) y 25 (control completo del asma), por lo que se interpreta que a mayores puntuaciones mayor es el control del asma. Aquellas puntuaciones de ACT > 19 indican un asma bien controlada (45, 46).

2.3 Asma y altitud

Las condiciones medioambientales determinan en gran medida el control del asma y deberían ser consideradas como un punto clave en el tratamiento del asma asociado a la terapia farmacológica y el manejo estándar claramente establecido en las diferentes guías de manejo. Dentro de las terapias medioambientales que se han propuesto se incluyen la espeleoterapia y la terapia climática a grandes altitudes. Ninguna de las terapias climáticas mencionadas ha sido aceptada en la actualidad, en parte por la falta de suficientes estudios que comprueben su eficacia (47). Cada vez más crece el interés por estudiar todos los efectos beneficiosos que puede tener la terapia climática a grandes altitudes en el manejo de pacientes con diagnóstico de asma, sobre todo en aquellos que no logran remisión de su enfermedad y se mantienen en el espectro de un asma de difícil control y un asma severa (47).

En altitudes moderadas a altas (> 1500 msnm) algunos parámetros como la presión barométrica, la densidad del aire, la presión de oxígeno, la humedad y la temperatura son menores, y por su parte, la exposición a los rayos ultravioleta es mayor; cada una de estas condiciones genera variaciones en la fisiología y la respuesta inmunológica de cada persona, pudiendo esto determinar diferentes mecanismos en la que se puede llegar a un mejor control del asma a partir de modificaciones directas sobre variables como los niveles de FeNO, los valores de VEF1, VEF1/CVF, el conteo absoluto de eosinófilos, niveles de inmunoglobulina E y una mejoría en calidad de vida de pacientes con asma secundario a un mejor control de la enfermedad (6).

En primera instancia, las respuestas fisiológicas iniciales y rápidamente evidentes son el aumento de la frecuencia cardíaca y la hiperventilación, las cuales favorecen un aumento en la absorción, transporte y suministro de oxígeno. Por su parte, las respuestas fisiológicas a largo plazo se traducen en mayores niveles de hemoglobina, mayor capacidad oxidativa mitocondrial y densidad capilar, que representan un rol importante en cuanto a mejoría en la condición física de la persona, aunque esto fue evidente tras la exposición a alturas moderadas (entre 1200 a 2000 msnm), ya que en alturas mayores a 2000 msnm, la asociación de estos parámetros con el rendimiento físico fue negativa y en alturas mayores a 3000 msnm (6).

Por cada 1000 metros de altitud, la radiación ultravioleta puede aumentar hasta un 12% y esto a su vez, aumenta la síntesis de vitamina D3. Se ha descrito que la vitamina D tiene un rol común sobre las vías de sistema inmunitario, activando al sistema inmunitario innato a través de la producción de proteínas antimicrobianas, citoquinas proinflamatorias y estimulando los Toll-like receptors, y por otro lado atenúa la acción del sistema inmune adaptativo regulando los efectos de los linfocitos, mastocitos y células presentadoras de antígenos modulando la exagerada respuesta inflamatoria (6).

Se describe que altitudes moderadas albergan menores cargas de aeroalérgenos incluyendo a los ácaros de polvo doméstico, así como menor contaminación del aire exterior principalmente por la contaminación del aire relacionada con el tráfico (TRAP). De acuerdo con algunos estudios, la menor exposición a ambientes con altos niveles de alérgenos conlleva al efecto benéfico de menor liberación de histamina al tener menos antígenos que la desencadenan y asimismo menores niveles tanto de IgE como de eosinófilos en pacientes asmáticos (6).

Por otro lado, se ha descrito en algunos estudios que incluso desde el día uno tras la exposición a grandes altitudes, los niveles de FeNO se reducen, siendo esto más evidente en pacientes con el fenotipo de asma alérgica, pero no evidente en el asma no alérgica (6). Tras determinados estudios con poblaciones pequeñas de pacientes se ha atribuido esta reducción de los niveles de FeNO con la menor exposición a los ácaros de polvo doméstico (48).

Respecto al impacto en la calidad de vida en pacientes asmáticos expuestos a grandes altitudes, se han realizado estudios con grupos poblacionales pequeños en pacientes pediátricos, donde se observan efectos beneficiosos a este nivel tras la exposición de un periodo de tiempo relativamente más prolongado de este tipo de terapia; los estudios se han realizado con exposiciones de hasta 10 semanas a grandes altitudes, con evaluaciones de tales efectos hasta 6 semanas posterior a finalizar la terapia; las estimaciones se han realizado a partir de puntajes de cuestionarios como el PAQLQ (Cuestionario de calidad de vida del asma pediátrico) (6).

3. HIPÓTESIS

Hipótesis nula (Ho): la terapia climática a gran altura en pacientes con asma severa (como complemento a la terapia estándar) no tiene un impacto en los desenlaces clínicos, medidos por calidad de vida, función pulmonar, valor absoluto de IgE/conteo de eosinófilos y control de la enfermedad de acuerdo con la mejor evidencia disponible.

Hipótesis alterna (Ha): la terapia climática a gran altura en pacientes con asma severa (como complemento a la terapia estándar) tiene un impacto en los desenlaces clínicos, medidos por calidad de vida, función pulmonar, valor absoluto de IgE/conteo de eosinófilos y control de la enfermedad de acuerdo con la mejor evidencia disponible.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar el efecto de la terapia climática a gran altura sobre los principales desenlaces clínicos en pacientes con diagnóstico de asma severa de acuerdo con la mejor evidencia disponible.

4.2 Objetivos específicos

1. Seleccionar la mejor evidencia disponible sobre el efecto que tiene la terapia climática a gran altura en la función pulmonar de los pacientes con asma severa a partir de los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y/o la relación VEF1/CVF (Capacidad vital forzada).
2. Evaluar la calidad de la evidencia seleccionada respecto al efecto que tiene la terapia climática a gran altura en la calidad de vida de los pacientes con asma severa a partir del puntaje obtenido en los cuestionarios SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) y/o AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire).
3. Determinar mediante una síntesis cualitativa el efecto que tiene la terapia climática a gran altura sobre el valor absoluto de IgE y/o conteo de eosinófilos en pacientes con asma severa.
4. Estimar a partir de la mejor evidencia disponible el efecto de la terapia climática a gran altura sobre el control de la enfermedad de pacientes con asma severa a partir de los puntajes obtenidos de ACQ (Asthma Control Questionnaire) y/o ACT (Asthma Control Test).

5. METODOLOGÍA

5.1 Enfoque metodológico de la investigación

Realización de una revisión sistemática de la literatura, para utilizar métodos explícitos para identificar, seleccionar y sintetizar los resultados de estudios similares, haciendo un análisis crítico, orientado a resolver la pregunta de investigación planteada (49). En caso de presentar homogeneidad clínica, metodológica y estadística se considerará la realización de una síntesis cuantitativa de los resultados.

- Población: pacientes adultos y niños con asma severa
- Intervención: terapia climática a gran altura (mayor a 1500msnm)
- Comparador: tratamiento estándar para asma severa
- Outcome (desenlace): efecto en calidad de vida medida por los cuestionarios SGRQ y/o AQLQ, función pulmonar medida por VEF1 y/o relación VEF1/CVF, valor absoluto de IgE y/o conteo de eosinófilos, control de la enfermedad medido por los cuestionarios ACQ y/o ACT
- Studies (estudios a incluir): ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, tesis doctorales y tesis de subespecializaciones

5.2 Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura con el fin de reunir, analizar y sintetizar la mejor evidencia disponible en cuanto al efecto de esta terapia y con esto poder contar con información objetiva y actual para proporcionar una base de evidencia sólida que respalde la toma de decisiones en la práctica clínica. Además, identificar y completar vacíos en el conocimiento de esta terapia que impulsen a su vez la necesidad de realizar investigaciones futuras con una robustez metodológica más amplia que mejoren la calidad de la evidencia. En caso de presentar homogeneidad clínica, metodológica y estadística se explorará la posibilidad de hacer una síntesis cuantitativa de los resultados.

5.3 Diseños de estudios a incluir

Estudios primarios de investigación publicados hasta abril de 2023 que cumplieran con los criterios de inclusión para la revisión sistemática en el que se incluyeran pacientes con diagnóstico de asma severa expuestos a alturas por encima de 1500 msnm.

5.4 Criterios de búsqueda

5.4.1 Fuentes de información

Se obtuvo información a partir de fuentes primarias de información. Se hizo uso de artículos de investigación incluyendo: ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, así como también literatura gris en OpenGrey y referencias de los artículos, que incluyera tesis doctorales y tesis de subespecializaciones; todos estos obtenidos a partir de las bases de datos de PubMed,

Embase, CENTRAL, Scielo, Lilacs y Google académico (se tomaron en cuenta los primeros 100 resultados obtenidos) filtrando publicaciones duplicadas.

Las tres autoras realizaron la búsqueda de artículos a evaluar usando términos MeSH (Medical Subject Heading), términos Emtree (Embase subject headings), términos DeCs y términos en texto libre, así como operadores booleanos “AND” y “OR” en los buscadores de las bases de datos de Pubmed, Embase, CENTRAL, Scielo, Lilacs y Google académico. En el anexo 1 se especifican los algoritmos de búsqueda utilizados en las diferentes bases de datos.

- Términos MeSH: "Asthma"[Mesh]; "Altitude" [Mesh]; "Alpine" [Mesh]
- Términos Emtree: 'asthma'/exp; 'altitude'/exp; 'alpine'/exp
- Términos DeCS: “Asma”, “Altitud”
- Términos libres: En inglés: “Severe asthma”, “Alpine”. Español: “Asma severa”, “Altura”, “Grandes altitudes”
- Operadores booleanos: AND, OR

Bases de datos:

- Medline/ Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Embase: www.embase.com
- El registro central Cochrane de ensayos controlados (CENTRAL): <https://www.cochranelibrary.com/es/central/about-central>
- Scielo: <https://scielo.org/es/>
- Lilacs: [LILACS \(bvsalud.org\)](http://LILACS(bvsalud.org))
- Google académico: <https://scholar.google.com/>

5.4.2 Palabras clave:

Severe asthma, altitude, Quality of Life, Respiratory symptoms, lung function.

5.4.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales que evalúen al menos uno de los desenlaces (efecto en calidad de vida medida por los cuestionarios SGRQ y/o AQLQ, función pulmonar medida por VEF1 y/o relación VEF1/CVF, valor absoluto de IgE y/o conteo de eosinófilos, control de la enfermedad medido por los cuestionarios ACQ y/o ACT) en pacientes mayores de 5 años con diagnóstico de asma severa definida de acuerdo con la guía GINA y/o criterios de ATS expuestos a alturas mayores o iguales a 1500 msnm.
- Literatura gris que incluya tesis doctorales, de maestría o de subespecializaciones que hayan desarrollado algún diseño de investigación cuantitativo analítico y que evalúen al menos uno de los desenlaces (efecto en calidad de vida medida por los cuestionarios SGRQ y/o AQLQ, función pulmonar medida por VEF1 y/o relación VEF1/CVF, valor absoluto de IgE y/o conteo de eosinófilos, control de la enfermedad medido por los cuestionarios ACQ y/o ACT) en pacientes mayores de 5 años con diagnóstico de asma severa definida de acuerdo con la guía GINA y/o criterios ATS expuestos a alturas mayores o iguales a 1500 msnm.

Criterios de exclusión

- Artículos y literatura gris que no se encuentren en su versión completa disponible.

- Artículos que incluyan pacientes con diagnóstico de enfermedades pulmonares crónicas o agudas concomitantes.
- Artículos científicos que no tengan un comparador respecto a alguno de los desenlaces a evaluar antes de la exposición a gran altitud.
- Artículos que sean reportes de casos o estudios de prevalencias.

5.4.4 Búsqueda y selección

Se realizó la búsqueda bibliográfica inicial a partir de las herramientas de búsqueda establecidas utilizando los descriptores previamente establecidos y uso de operadores booleanos “AND” y “OR” en las bases de datos indicadas de los estudios realizados hasta el 12 de abril de 2023. La literatura gris fue buscada a través de OpenGrey con los siguientes términos libres en inglés: “Severe asthma”, “Alpine” y en español: “Asma severa”, “Altura”, “Grandes altitudes”. Así mismo, se realizó una búsqueda a partir de las referencias relevantes de los artículos encontrados en las demás bases de datos los cuales se consolidaron en un documento de Excel. A través de la búsqueda en Google académico se realizó la revisión adicional de literatura gris. Se utilizó la herramienta Rayyan en donde se identificaron y eliminaron estudios duplicados y posteriormente se cegaron las autoras para poder realizar la selección de los artículos. Dos autoras, MT Vargas y AA Falla realizaron la selección independiente de los estudios por título y abstract a partir de los criterios de inclusión y exclusión determinados. Cuando hubo desacuerdo en la primera selección de los artículos, la tercera autora LM Acosta determinó si un estudio cumplía o no los criterios de inclusión. Esto se realizó para evitar los sesgos de selección de estudios a incluir.

Posterior a la primera selección de artículos por título y abstract y la resolución de desacuerdos, nuevamente las dos autoras MT Vargas y AA Falla evaluaron los estudios preseleccionados de manera independiente para determinar elegibilidad según la pregunta PICO y los criterios de inclusión y exclusión con rigurosidad. Cuando hubo desacuerdo en la primera selección de los artículos, la tercera autora LM Acosta determinó si un estudio cumplía o no los criterios de inclusión. Se descartaron estudios por población incorrecta, intervención incorrecta, tipo de estudio y no disponibilidad de texto completo obteniendo así, la selección final de los estudios a incluir en la revisión sistemática.

Los resultados obtenidos en cada fase de la búsqueda de artículos a incluir fueron presentados acorde al diagrama de flujo de la declaración PRISMA para las revisiones sistemáticas.

5.5 Evaluación del riesgo de sesgo

Se utilizó la herramienta RoB-2 para los ensayos clínicos controlados aleatorizados y la herramienta ROBINS-I para la evaluación de estudios observacionales; cuestionarios con los que previamente las investigadoras se habían entrenado. Se buscó estandarizar el proceso realizando una prueba con una publicación y se discutieron los puntos de la calificación entre las tres autoras. Una vez realizado esto, las autoras MT Vargas y AA Falla evaluaron de manera independiente el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces incluidos dentro de cada uno de los estudios que se incluyeron para el análisis de esta revisión sistemática. En caso de encontrar una discrepancia en la calificación, LM Acosta utilizó la herramienta para evaluar los artículos con discrepancias y

determinar el riesgo de sesgo final para ese dominio. Todo esto con la finalidad de evitar sesgos de selección de la calidad de los estudios.

5.5.1 RoB-2

La herramienta RoB-2 es utilizada para evaluar el riesgo de sesgo en los hallazgos de cualquier tipo de ensayo clínico aleatorizado. La herramienta es específica para evaluar de manera individual el resultado de un estudio. Presenta 5 dominios mediante los cuales se puede introducir un sesgo en los resultados e incluye todos los tipos de sesgos que pueden existir en los estudios aleatorizados, por lo cual todos son obligatorios y no se deben incluir dominios adicionales (50).

Los dominios que evalúa esta herramienta son:

- Sesgo que surge del proceso de aleatorización;
- Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas;
- Sesgo debido a la falta de datos de los desenlaces;
- Sesgo en la medición del desenlace;
- Sesgo en la selección del resultado informado.

Existen varias plantillas para abordar los dominios de acuerdo con el tipo de estudio sea ensayo clínico aleatorizado en paralelo, ensayo clínico aleatorizado en clúster y ensayos clínicos aleatorizados con crossover u otros (50).

Cada dominio tiene preguntas específicas y una forma de evaluación que lleva a tener una evaluación integral del riesgo de sesgo que puede ser:

- Bajo riesgo de sesgo: cuando todos los dominios se evalúan como bajo riesgo de sesgo
- Algunas consideraciones: cuando al menos presenta algunas consideraciones para tener en cuenta en alguno de los dominios, pero no tiene un riesgo alto de sesgo en ningún dominio
- Alto riesgo de sesgo: cuando presenta evaluación de alto riesgo de sesgo en alguno de los dominios o tiene algunas consideraciones como evaluación en múltiples dominios, lo que puede disminuir la confianza en el resultado (50).

5.5.2 ROBINS-I

La herramienta ROBINS-I es utilizada para evaluar el riesgo de sesgo en los resultados de los estudios no aleatorios de intervención que comparan los efectos sobre la salud de dos o más intervenciones. Cubre siete dominios a través de los cuales el sesgo puede estar introducido en este tipo de estudios (51).

Los dominios son:

- Sesgo debido a confusión
- Sesgo en la selección de participantes en el estudio
- Sesgo en la clasificación de las intervenciones
- Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- Sesgo debido a datos faltantes
- Sesgo en la medición de resultados
- Sesgo en la selección del resultado informado

Los primeros dos dominios evalúan el riesgo de sesgo antes del inicio de la intervención.

El tercer dominio evalúa el riesgo de sesgo en la clasificación de las intervenciones. Los primeros dos dominios y este tercero se diferencian de los estudios aleatorizados ya que la aleatorización reduce el riesgo de sesgo de selección (51).

Los otros cuatro dominios evalúan el riesgo de sesgo después del inicio de la intervención y son similares a los dominios en los estudios aleatorizados.

La evaluación integral del riesgo de sesgo se realiza de la siguiente manera:

- Bajo riesgo de sesgo: cuando el estudio tiene bajo riesgo de sesgo en todos los dominios.
- Riesgo moderado de sesgo: cuando el estudio tiene un riesgo de sesgo bajo o moderado en todos los dominios.
- Riesgo grave/serio de sesgo: se considera que el estudio tiene un riesgo grave de sesgo en al menos un dominio, pero no un riesgo crítico de sesgo en ningún dominio.
- Riesgo crítico de sesgo: se considera que el estudio tiene riesgo crítico de sesgo en al menos un dominio.
- Sin información: No hay indicios claros de que el estudio esté en riesgo de sesgo grave o crítico y hay falta de información en uno o más dominios (51).

Posteriormente, se utilizó la herramienta robvis tool (risk of bias visualization tool) para sintetizar gráficamente el riesgo de sesgo determinado para cada estudio según lo definido a partir de las herramientas RoB-2 y ROBINS-I, dando una calificación general de cada estudio en: “alto riesgo”, “algunas consideraciones” y “bajo riesgo” (51).

5.6 Proceso de recolección de los datos

Las variables que fueron consideradas relevantes para la comparación de los estudios fueron extraídas. La extracción se llevó a cabo a partir de una base de datos en Excel, previamente acordando cuales eran los datos relevantes por extraer de los estudios. Esto fue realizado por las tres autoras de manera manual documentando los siguientes datos:

- Datos extraídos del estudio: Autores, año de publicación, tipo de estudio.
- Datos extraídos de la población: edad, tamaño de la muestra, tipo de población incluida (niños o adultos).
- Datos extraídos de la intervención: altitud de la intervención en msnm, tiempo de la intervención, país en que se realizó la intervención,
- Datos extraídos del comparador: evaluación del desenlace en alta altitud y baja altitud para el mismo paciente o evaluación del desenlace con un grupo en alta altitud y otro grupo en baja altitud,
- Datos extraídos de los desenlaces: Tipo de desenlace evaluado, medidas de asociación (diferencia de medias, desviación estándar, diferencia de medianas, rangos intercuartílicos según aplicara), medidas de significancia estadística (valor p, intervalos de confianza).

5.7 Síntesis de los datos

Para cada desenlace evaluado, se realizó una síntesis cualitativa de los datos. En algunos estudios incluidos, es importante tener en cuenta que el grupo comparador se consideraba el mismo paciente en su estado basal previo a la intervención. Para el análisis de los datos en esta revisión se hicieron las comparaciones de los desenlaces a evaluar entre baja altitud y alta altitud.

Se exploró la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa de los datos dada la heterogeneidad clínica, metodológica y estadística. En cuanto a la heterogeneidad clínica se evaluó determinando si los componentes de la pregunta PICOS de cada uno de los estudios eran similares; respecto a la heterogeneidad metodológica, se evaluó determinando si los estudios tenían un diseño similar, medidas de desenlace similares y calificación del riesgo similar; finalmente, se evaluó la heterogeneidad estadística a partir de I^2 , teniendo como referente los umbrales establecidos en Cochrane, donde un I^2 entre 0% a 40% no es una heterogeneidad importante, entre 30% a 60% es una heterogeneidad moderada, entre 50% a 90% una heterogeneidad sustancial y entre 75% a 100% una heterogeneidad considerable (52). Asumiendo que no todos los estudios estimen el mismo efecto de la intervención, se tuvo la hipótesis que se realizaría un análisis utilizando un modelo de efectos aleatorios.

5.8 Evaluación de la certeza de la evidencia

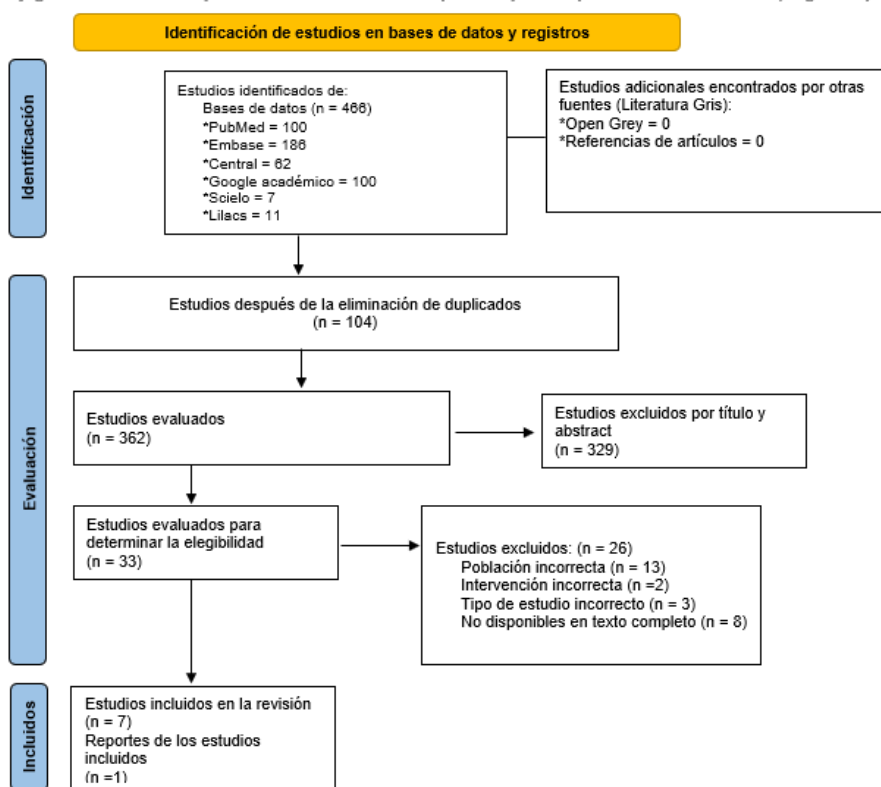
La evaluación de la certeza de la evidencia se realizó mediante el enfoque GRADE para cada uno de los desenlaces y se calificó: el riesgo de sesgo, evaluado por ROBINS-I o RoB-2, la inconsistencia a partir del I^2 observando la heterogeneidad estadísticamente y visualmente en el Forest plot realizado en Revman, el carácter directo o indirecto de la evidencia, evaluando qué tanto la población, intervención, comparador y revisión de desenlaces es diferente de la pregunta de investigación, la precisión de los datos, evaluando qué tan preciso es el estimador, si atraviesa o no el intervalo de confianza, el sesgo de publicación selectivo de resultados, el tamaño del efecto teniendo en cuenta la diferencia clínica mínimamente importante y a través de la D de Cohen, los factores de confusión plausibles y el gradiente dosis-respuesta (este último no aplica dado el tipo de intervención). Todos estos criterios fueron evaluados a través de la herramienta GRADEpro permitieron determinar la certeza de la evidencia para cada desenlace calificándola como alta o baja. Se realiza la presentación de los resultados como trabajo de grado para la obtención del título de Magister en Epidemiología de las autoras.

6. RESULTADOS

6.1 Selección de estudios

Un total de 466 artículos se identificaron tras la búsqueda en las seis bases de datos utilizadas y en la literatura gris. Se eliminaron 104 duplicados y, tras un proceso de revisión realizado por dos de las autoras (MT. Vargas y AA. Falla) basado en el título y el resumen, se seleccionaron 33 de ellos para su revisión a texto completo. Posteriormente, 26 de ellos fueron eliminados por las siguientes razones: 13 de ellos incluían una población incorrecta, 2 una intervención incorrecta, 3 por un tipo de estudio incorrecto, y 8 de ellos por no estar disponibles a texto completo. Finalmente, se incluyeron 7 artículos correspondientes a 6 estudios primarios. La figura 1 muestra el diagrama PRISMA de los estudios identificados e incluidos.

Flujograma PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas que incluyen búsquedas en bases de datos, registros y otras fuentes



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71 doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Figura 1 Diagrama PRISMA

La tabla 1 resume los 7 artículos incluidos a partir de 6 estudios primarios, especificando el autor, año de publicación y tipo de estudio; las referencias de los estudios y los reportes asociados se encuentra en el anexo 3. Se extrajeron datos de 576 pacientes con asma severa, incluyendo a 185 niños (32,1%) y 391 adultos (67,9%). Los estudios fueron conducidos en Suiza y Kyrgyzstan. Las fechas de publicación de los estudios estuvieron entre 1994 y 2020. La mediana de la altitud a la que se llevaron los estudios fue de 1600 msnm. La mediana del tiempo de intervención fue de 5

semanas. No todos los estudios evaluaron todos los desenlaces que fueron incluidos en la revisión sistemática y la manera de evaluar y comparar a los pacientes variaba entre tener al paciente en bajas altitudes y posteriormente llevarlo a altas altitudes o tener dos grupos de pacientes; uno en bajas altitudes y otro en altas altitudes durante el tiempo de intervención.

Tabla 1 Características de los estudios incluidos

	Estudio	Autor, año de publicación y tipo de estudio	Participantes	Altitud	Tiempo de intervención	Desenlaces	Resultados	
1	Effectiveness of pulmonary rehabilitation at high-altitude compared to sea-level in adults with severe refractory asthma(53)	S.B. de Nijs. 2020 Estudio observacional	n:93 País: Suiza Edad: adultos 44 ± 14.1 Muestreo: No probabilístico (Por conveniencia)	1.560 msnm	12 semanas	AQLQ ACQ VEF1	AA: n: 93 AQLQ basal: 3,9± 0,9 AQLQ final: 5,8± 0,9 Diferencia de medias (DE): 1,96 (0,11) p<0,001 n: 93 ACQ basal: 3,1 ± 0,9 ACQ final: 1,2 ± 1,0 Diferencia de medias (DE): - 1,91 (0,12) p< 0,001 n: 93 VEF1% pred basal: 86±20 VEF1% pred final: 90±20 Diferencia de medias (DE): 3,98 (0,70) p<0,001	BA: n: 44 AQLQ basal: 4,5± 0,9 AQLQ final: 5,3± 0,9 Diferencia de medias (DE): 0,82 (0,10) p<0,001 n: 42 ACQ basal: 2,4 ± 0,9 ACQ final: 1,8 ± 0,9 Diferencia de medias (DE): - 0,60 (0,11) p< 0,001 n: 44 VEF1% pred basal: 81±26 VEF1% pred final: 81±21 Diferencia de medias (DE): 0,49 (0,84) p=0,56
2	Asthma rehabilitation at high vs. low altitude and its impact on exhaled nitric oxide and sensitization patterns: Randomized parallel-group trial(54)	Basler L. 2020 Ensayo clínico aleatorizado	n: 24 País: Kyrgyzstan Edad: Adultos 43 ± 13	3.100 msnm	3 semanas	Conteo de eosinófilos	AA: n: 24 Conteo eosinófilos basal: 0,46 ± 0,26 Conteo eosinófilos final: 0,31 ± 0,18 Diferencia de medias: -0,17 IC 95% (-0,26 - -0,08) p <0,01	BA: n: 24 Conteo eosinófilos basal: 0,43 ± 0,22 Conteo eosinófilos final: 0,36 ± 0,24 Diferencia de medias: -0,07 IC 95% (-0,16 - 0,02)

	Estudio	Autor, año de publicación y tipo de estudio	Participantes	Altitud	Tiempo de intervención	Desenlaces	Resultados
3	Asthma rehabilitation at high vs. low altitude: randomized parallel-group trial(55)	Saxer et al. 2019 Ensayo clínico aleatorizado	n: 24 País: Kyrgyzstan Edad: Adultos 43 ± 0	3100 msnm	3 semanas	ACQ Conteo de eosinófilos VEF1 VEF1/CVF AQLQ	<p>AA: ACQ basal (RIC): 2,0 (1,6;3,0) ACQ final (RIC): 0,9 (0,4;1,6) Diferencia de medianas: 1,1 IC 95% (-1,3- -0,7) p >0.001</p> <p>Conteo de eosinófilos basal: 0,38 (0,28;0,57) Conteo de eosinófilos final: 0,26 (0,18;0,45) Diferencia de medianas entre los grupos AA-BA: -0,05 IC 95% (-0,16 - 0,04)</p> <p>VEF1%pred basal: 64 (59;71) VEF1% pred final: 78 (67;83) p<0,001 Diferencia de medianas entre los grupos AA-BA: 1,5 IC95% (-5,5 - 10,2)</p> <p>VEF1/CVF basal: 0,67 (0,59;0,71) VEF1/CVF final: 0,70 (0,63;0,75) p<0,001 Diferencia de medianas entre los grupos AA-BA: 0,01 IC95% (-0,03 - 0,05)</p> <p>AQLQ basal en mediana (RIC): 3,9 (3,1;4,6) AQLQ final en mediana (RIC): 5,6 (4,4;6,3) p<0,001 Diferencia de medianas entre los grupos AA-BA (IC 95%): -0,0 (-0,7 - 0,8)</p> <p>BA: ACQ basal (RIC): 2,7 (1,7;3,2) ACQ final (RIC): 0,8 (0,4;1,6) Diferencia de medianas: -1,4 IC 95% (-2,2- -0,9) p >0.001</p> <p>Conteo de eosinófilos basal: 0,39 (0,28;0,63) Conteo de eosinófilos final: 0,31 (0,18;0,57)</p> <p>VEF1%pred basal: 61 (42;77) VEF1% pred final: 96 (54;80) p<0,005</p> <p>VEF1/CVF basal: 0,63 (0,52;0,69) VEF1/CVF final: 0,63 (0,53;0,70)</p> <p>AQLQ basal: 3,6 (3,1;4,8) AQLQ final: 5,5 (4,4;6,4) p<0,001</p>

	Estudio	Autor, año de publicación y tipo de estudio	Participantes	Altitud	Tiempo de intervención	Desenlaces	Resultados	
4	Lung function improvement and airways inflammation reduction in asthmatic children after a rehabilitation program at moderate altitude(56)	Beursch E. 2017 Estudio observacional	n no sensibilizados: 26 n: sensibilizados: 102 n total: 128 País: Suiza Edad: Niños 4 - 19 años Muestreo: No probabilístico (Por conveniencia)	1590 msnm	14 días o más	VEF1	Sensibilizados: VEF1% basal: 90,8% VEF1% final: 99,4% p=0,002	No Sensibilizados: VEF1% basal: 89,1% VEF1% final: 96,5% p<0,001
5	Problematic severe asthma in children treated at high altitude: Tapering the dose while improving control(57)	van der Griendt E.J. 2014. Estudio observacional	n: 43 País: Suiza Edad: Niños 13 ± 2,4 Muestreo: No probabilístico (Por conveniencia)	1690 msnm	10 semanas	VEF1 ACT PAQLQ VEF1/CVF	n: 41 VEF1 basal: 105,1 (14,7) VEF1 final: 108,1 (13,9) p= 0,14 n: 32 ACT basal: 6,5 (1,7) ACT final: 9,7 (1,7) p<0,001 n: 37 PAQLQ basal: 4,8 (1,2) PAQLQ final: 6,2 (0,76) p<0,001 n: 39 VEF1/CVF basal: 115,3 (16,4) VEF1/CVF final: 111,5 (12,1) p=0,10	

6	High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma(58)	Rijssenbeek-Nouwens L. 2012 Estudio observacional	n total: 137 n sensibilizados: 92 n no sensibilizados: 45 País: Suiza Edad: Adultos Muestreo: No probabilístico (Por conveniencia)	1600 msnm	12 semanas	ACQ AQLQ VEF1 IgE total Conteo de eosinófilos	Sensibilizados con alergia: n: 92 ACQ basal: 3,1 ± 1,1 ACQ final: 1,7 ± 1,2 p<0,001 AQLQ basal: 4,0 ± 1,0 AQLQ final: 5,6 ± 1,0 p<0,001 VEF1 basal: 86,9 ± 22,0 VEF1 final: 93 ± 20,7 p<0,001 IgE basal (median- RIC): 369 (7-5000) IgE final (mediana- RIC): 224 (6-4682) p=0,000 Conteo de eosinófilos basal (mediana- RIC): 250 (0-1050) Conteo de eosinófilos final (mediana- RIC): 220 (50-570)	Sensibilizados a ácaros: n: 68 ACQ basal: 3,0 ± 1,0 ACQ final: 1,6 ± 1,2 p<0,001 AQLQ basal: 4,0 ± 0,9 AQLQ final: 5,6 ± 1,0 p<0,001 VEF1 basal: 88,4 ± 20,4 VEF1 final: 94,2 ± 20,1 p=0,001 IgE basal (median- RIC): 376 (7-5000) IgE final (mediana- RIC): 245 (6-4682) p=0,003 Conteo de eosinófilos basal (mediana- RIC): 235 (0-1050) Conteo de eosinófilos final (mediana- RIC): 210 (50-	No sensibilizados con alergia: n: 45 ACQ basal: 3,3 ± 1,0 ACQ final: 1,8 ± 1,0 p<0,001 AQLQ basal: 3,8 ± 1,0 AQLQ final: 5,3 ± 1,2 p<0,001 VEF1 basal: 88,6 ± 26,1 VEF1 final: 94,4 ± 23,5 p=0,019 IgE basal (median RIC): 51 (5-765) IgE final (mediana- RIC): 40 (5-283) p=0,550 Conteo de eosinófilos basal (mediana- RIC): 120 (10-560) Conteo de eosinófilos final (mediana- RIC): 130	No sensibilizados a ácaros: n: 69 ACQ basal: 3,3 ± 1,0 ACQ final: 1,8 ± 1,0 p<0,001 AQLQ basal: 3,8 ± 0,9 AQLQ final: 5,3 ± 1,1 p<0,001 VEF1 basal: 86,5 ± 26,2 VEF1 final: 92,8 ± 23,1 p=0,004 IgE basal (median RIC): 94 (5-1781) IgE final (mediana- RIC): 58 (5-1961) p=0,039 Conteo de eosinófilos basal (mediana- RIC): 200 (0-880) Conteo de eosinófilos final (mediana- RIC): 200 (0-880)
---	--	--	---	-----------	------------	---	---	--	--	--

							p=0,022	570) p=0,033	(80-630) p=0,037	RIC): 200 (0-630) p=0,207
7	High altitude climate therapy reduces peripheral blood T lymphocyte activation, eosinophilia, and bronchial obstruction in children with house-dust mite allergic asthma(59)	Simon HU. 1994 Estudio observacional	n: 14 País: Suiza Edad: Niños 12,5 ± 2,1 Muestreo: Probabilístico (Aleatorizado consecutivo)	1560 msnm	35 días	VEF1	VEF1 basal: 95,1 ± 9,8 VEF1 final: 104 ± 14,7			

Convenciones: AA: Alta altitud, BA: Baja altitud

6.2 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó con las herramientas RoB2 para el ensayo clínico aleatorizado incluido y con la herramienta ROBINS-I para los estudios observacionales incluidos. Los resultados se muestran en las figuras 2-5.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayo clínico.

- **Sesgo derivado del proceso de aleatorización:** El estudio presentó un bajo riesgo de sesgo dado que se describen los métodos por los cuales los participantes fueron asignados a cada uno de los grupos del estudio, la aleatorización, además de hacer claro que en este tipo de estudio es intrínsecamente imposible el cegamiento dado el tipo de intervención, para contrarrestar la imposibilidad de cegamiento, se trataba de garantizar la adherencia al tratamiento estándar y con esto controlar posibles factores confusores (55).
- **Sesgo debido a desviaciones en la intervención inicial:** A pesar de que tanto los participantes como los investigadores tenían conocimiento de la intervención que estaban recibiendo no hubo diferencias significativas en las intervenciones adicionales a las establecidas según el protocolo y, adicionalmente, no hubo falta de adherencia en las intervenciones asignadas (55).
- **Sesgo de datos faltantes:** Se tenía conocimiento de los datos de la mayoría de los pacientes que fueron aleatorizados y en el análisis de resultados se muestran todos los datos de los pacientes (ver tabla 1) (55).
- **Sesgo en la medición de los desenlaces:** A pesar de que el método para medir el desenlace era apropiado, particularmente ACQ y AQLQ, al ser cuestionarios y los pacientes y evaluadores al estar conscientes de la intervención podrían influir en la evaluación del desenlace (55).
- **Sesgo de selección de los resultados:** Se establecieron y se incluyeron todos los desenlaces que fueron evaluados (55).

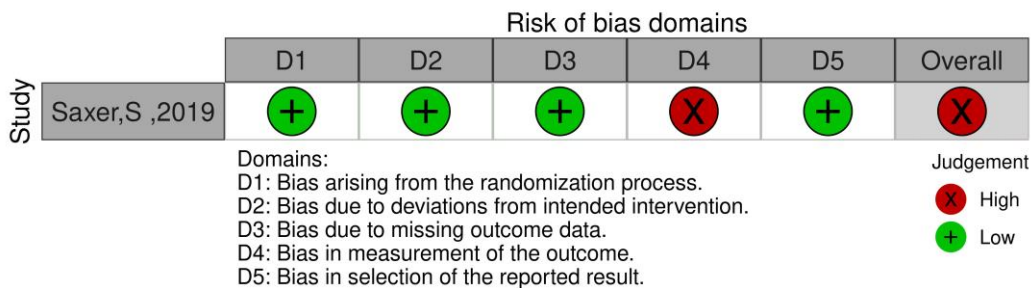


Figura 2 Resumen del riesgo de sesgo para ensayo clínico aleatorizado RoB2 herramienta robvis(60)

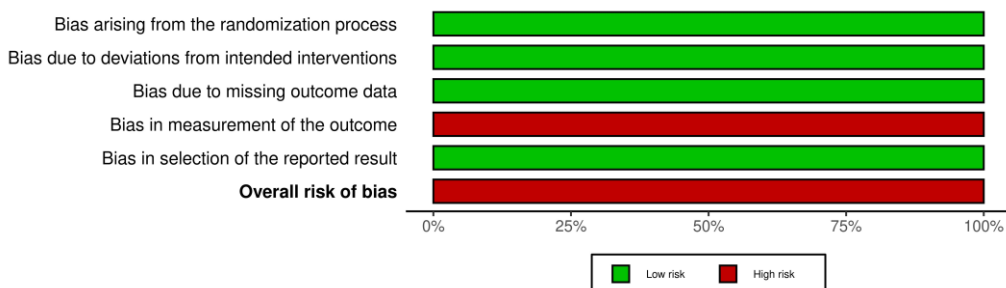


Figura 3 Gráfico del riesgo de sesgo para ensayo clínico aleatorizado RoB2 herramienta robvis(60)

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios observacionales incluidos

- **Sesgo de confusión:** De los 5 estudios, 4 presentaron un bajo riesgo de sesgo (53, 56, 58, 59). Los estudios de SB Nijs 2020, Beursh E 2017, Rijssenbeek-Nouwens L 2012 incluyeron análisis multivariados con variables con plausibilidad biológica y/o clínica de actuar como un factor de confusión, encontrando una distribución similar entre ambos grupos (53, 56, 58). El estudio de Van de Griendt EJ 2014 no se tuvo en cuenta las posibles variables confusoras y es por esto por lo que se evaluó como un alto riesgo de sesgo (57). No se encontró información sobre el control de variables confusoras en el estudio de Simon HU 1994 (59).
- **Sesgo de selección de los participantes:** 4 de los 5 estudios observacionales se consideraron con un bajo sesgo de selección ya que la selección se realizó previo al inicio de la intervención y el seguimiento de los pacientes coincidía para todos los participantes, ya que se evaluaban en el mismo momento (56-59). Sin embargo, para el estudio de SB de Nijs 2020, los pacientes en el grupo de intervención de alta altitud fueron tratados en los 6 años previos al estudio en altas altitudes, mientras que ninguno de los pacientes tratados a nivel del mar había recibido un tratamiento previo a alta altitud, adicionalmente, las características basales de los grupos no estaban balanceadas previo a la intervención y adicional a esto, la herramienta para evaluar a los pacientes previos al ingreso al estudio fue diferente para los pacientes de alta y baja altitud, por este motivo se evaluó como alto riesgo de sesgo para este dominio (53). En los estudios de SB de Nijs 2020, Beursh E 2017, Van de Griendt EJ 2014 y Rijssenbeek-Nouwens L 2012, la selección de los pacientes fue a conveniencia (53, 56-58). El estudio de Simon HU 1994 utilizó un muestreo probabilístico a través de un muestreo aleatorizado consecutivo(59).
- **Sesgo en la clasificación de la intervención:** En el estudio de SB de Nijs 2020 el riesgo se consideró alto ya que a pesar de que las intervenciones están bien definidas, los investigadores determinaron la intervención para cada paciente según sus propias consideraciones, lo que llevó a que el estudio pasara de ser un ensayo clínico aleatorizado a un estudio observacional (53). En el resto de los estudios el riesgo de sesgo fue bajo ya que la intervención fue definida claramente en términos de tipo, dosis (altitud), y tiempo de intervención (56-59).
- **Sesgo debido a desviaciones en la intervención inicial:** En 4 de 5 estudios el riesgo fue bajo, pues a pesar de que los participantes e investigadores sabían la intervención a recibir, los intervenidos no presentaron diferencias significativas en las intervenciones adicionales a las establecidas según el protocolo además de no haber falta de adherencia en las intervenciones asignadas, así como también se tuvo un análisis apropiado para medir el efecto previo y al final de la intervención y se contaba con intervenciones balanceadas en los estudios en los que había grupos de baja y alta altitud (53, 56, 58, 59). En el estudio de Van de Griendt EJ 2014 el riesgo fue alto debido a que hubo diferencias en términos del tratamiento adicional a la intervención en estudio que podían impactar en los resultados y llevar a sesgos en la estimación del efecto (57).
- **Sesgo de datos faltantes:** En 4 de los 5 estudios el riesgo fue bajo, puesto que se tenía conocimiento de los datos de la mayoría de los pacientes que fueron evaluados y en el análisis de resultados se muestran todos los datos de los pacientes (ver tabla 1)(53, 56, 58, 59). Sin embargo, en el estudio de Van de Griendt EJ 2014, el riesgo fue moderado dado que para diferentes desenlaces hubo datos de pacientes faltantes y no describen si se realizaron métodos de imputación de datos (57).
- **Sesgo en la medición de los desenlaces:** En dos de los estudios el riesgo fue moderado ya que el instrumento utilizado para realizar la espirometría se describe sin embargo no se describe qué estandarización utilizó. En el caso del estudio de Simon HU 1994 el conteo de eosinófilos se evaluó con una prueba de sangre la cual se realizó bajo parámetros estrictos y con horarios fijos (56, 59). En tres estudios el riesgo fue alto debido a que dentro de los desenlaces evaluados se encontraban parámetros medidos a través de cuestionarios que se podían influenciar por el conocimiento de la intervención por parte de los participantes y el evaluador (53, 57, 58). En los estudios de SB de Nijs

2020 y Rijssenbeek-Nouwens L 2012 no se menciona ningún esfuerzo para controlar el sesgo de medición del desenlace tales como utilizar un mismo evaluador para la aplicación del cuestionario o el cegamiento del evaluador. En el estudio de Van de Griendt EJ 2014 resaltan que a pesar de utilizar herramientas estandarizadas como ACT y AQLQ, los evaluadores al inicio y al final de la terapia fueron diferentes e indican que el auto reporte de estos cuestionarios puede llevar a una sobreestimación del desenlace que puede no correlacionarse con los resultados obtenidos por la función pulmonar la cual no presenta este riesgo ya que fue medida con el mismo instrumento y bajo protocolos estandarizados (53, 57, 58). Es por esto por lo que estos estudios fueron valorados con un riesgo de sesgo alto.

- **Sesgo en el reporte de los resultados:** En cuatro de los cinco estudios el riesgo fue bajo dado a que los resultados fueron reportados indistintamente si fueron a favor o en contra de la intervención en estudio, y todos los desenlaces indicados por el protocolo fueron reportados. No se realizaron múltiples análisis para evaluar la intervención y en el estudio en el que se realizó análisis por subgrupos se reportó la información de todos los subgrupos (53, 57, 58). En el estudio de Simon HU 1994, el riesgo fue serio dado a que el desenlace de conteo de eosinófilos fue reportado parcialmente a pesar de que se indicó en el protocolo que sería evaluado (59).

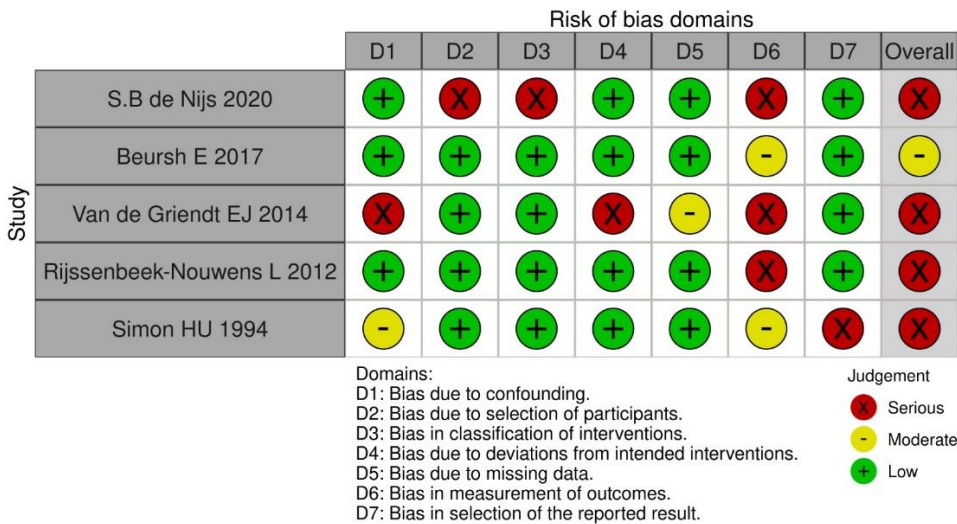


Figura 4 Resumen del riesgo de sesgo para estudios observacionales ROBINS-I herramienta robvis(60)

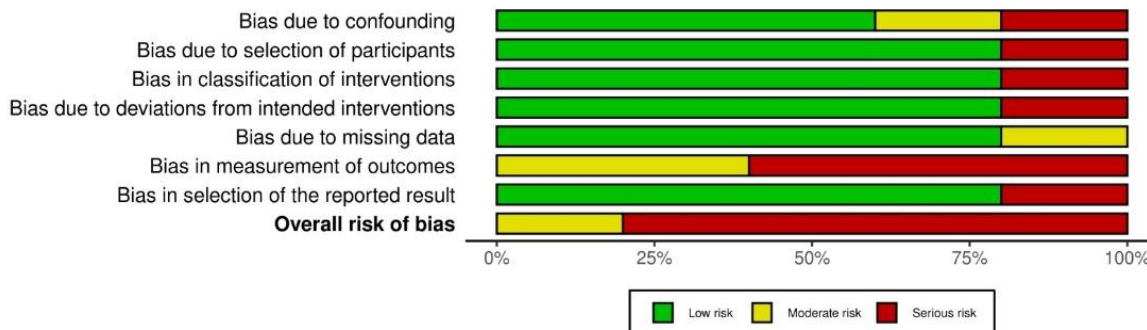


Figura 5 Gráfico del riesgo de sesgo para estudios observacionales ROBINS-I herramienta robvis(60)

6.3 Efecto en la calidad de vida medida por SGRQ y/o AQLQ

Cuatro estudios evaluaron la calidad de vida a través de AQLQ y PAQLQ, este último evaluado en el estudio de Van de Griendt EJ 2014 (53, 55, 57, 58). Sólo los tres estudios observacionales pudieron ser incluidos para realizar metaanálisis, encontrando que la terapia a gran altitud tenía un efecto benéfico en la mejoría de la calidad de vida medida por tal cuestionario, con una diferencia de medias de (DM: $-1,64$ [$-1,77$, $-1,5$] IC 95%), indicando que el puntaje del cuestionario fue mayor al terminar la terapia en alta altitud, pues un puntaje mayor en este cuestionario implica mejoría en la calidad de vida reportada por los pacientes, considerando un valor mínimo de significancia clínica para este desenlace de 0,5. El modelo de análisis utilizado fue de efectos fijos considerando la baja heterogeneidad estadística (I^2 de 18%), la homogeneidad metodológica al tratarse de estudios observacionales y considerando también homogeneidad clínica al tratarse de una misma intervención en una población con asma severa; Ver tabla 2 y figura 6 (33, 53, 57, 58). El estudio de Rijssenbeek 2012 presentó los resultados por subgrupos de pacientes, todos con asma severa siendo tratados a altas altitudes (58). Los subgrupos incluían: pacientes sensibilizados a ácaros, no sensibilizados a ácaros, sensibilizados con alergia y no sensibilizados con alergia, lo resultados se detallan en la figura 6 (aplica para todos los desenlaces que se evaluaron en esta revisión sistemática y metaanálisis para este estudio) Ver tabla 1. En el ensayo clínico incluido, no hubo diferencias en el puntaje de AQLQ entre el grupo que recibió tratamiento de alta altitud y el grupo que recibió tratamiento a baja altitud (55). En ninguno de los estudios incluidos se evaluó SGRQ.

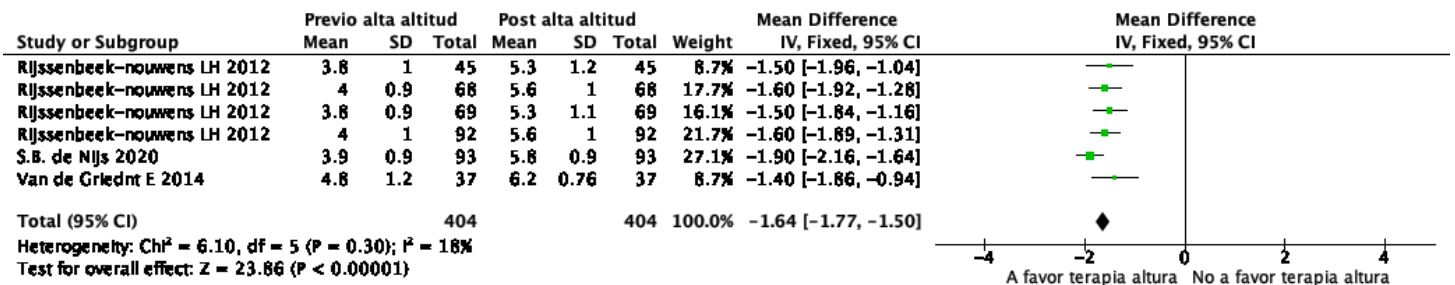


Figura 6 Forest plot de AQLQ

Se logró realizar un análisis por subgrupos para dos estudios que incluyeron pacientes adultos y así determinar el impacto de este desenlace en este subgrupo específico; sin encontrar una diferencia significativa al compararlo con el análisis inicial (DM: $-1,66$ [$-1,80$, $-1,52$] IC 95%). Ver figura 7.

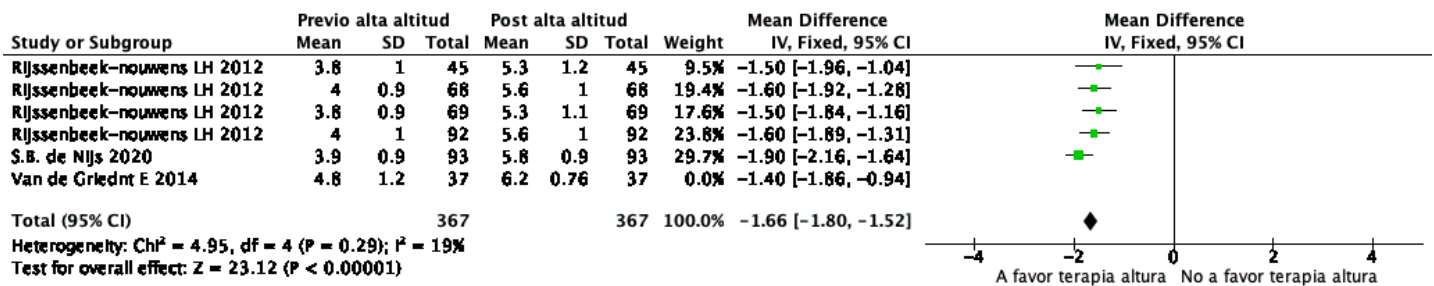


Figura 7 Forest Plot AQLQ Subgrupo población adulta

6.4 Efecto en la función pulmonar medida por VEF1 y/o VEF1/CVF

Cinco estudios observacionales incluidos evaluaron la función pulmonar medida por VEF1 (53, 56-59) sin embargo, al hacer el metaanálisis el cambio evidenciado de la función pulmonar al recibir la intervención a gran altitud no alcanzó el valor mínimo de significancia clínica, el cual era un cambio mayor o igual al 20% en estudios de corta duración (semanas), aunque el valor si es estadísticamente significativo (DM: -7.38 [-7,65 a - 7.11]) IC 95%. El modelo de análisis utilizado fue de efectos fijos considerando la baja heterogeneidad estadística (I^2 de 0%), la homogeneidad metodológica al tratarse de estudios observacionales y considerando también homogeneidad clínica al tratarse de una misma intervención en una población con asma severa; ver figura 8 (38).

El estudio de Beursh 2017 presentó los resultados por subgrupos de pacientes, todos con asma severa siendo tratados a altas altitudes; los subgrupos incluían: pacientes sensibilizados y no sensibilizados, lo resultados se detallan en la figura 8 (56).

En el ensayo clínico incluido, a pesar de que hubo una mejoría en el valor del VEF 1 en grupo que fue tratado en alta altitud, al comparar entre los grupos de baja altitud y alta altitud tampoco se alcanzó el valor mínimo de significancia clínica para este desenlace (55).

Para el desenlace de la relación VEF1/CVF dos estudios incluidos lo midieron, sin embargo, al tener diferente diseño metodológico no fue posible realizar metaanálisis (55, 57). En el estudio de Saxer, no hubo diferencias entre el grupo de alta altitud y baja altitud a las tres semanas de intervención (Diferencia de medianas 0.01 IC95% (-.03 a .05)) (55). En el estudio de Van de Griendt EJ 2014, la función pulmonar no cambió significativamente (57).

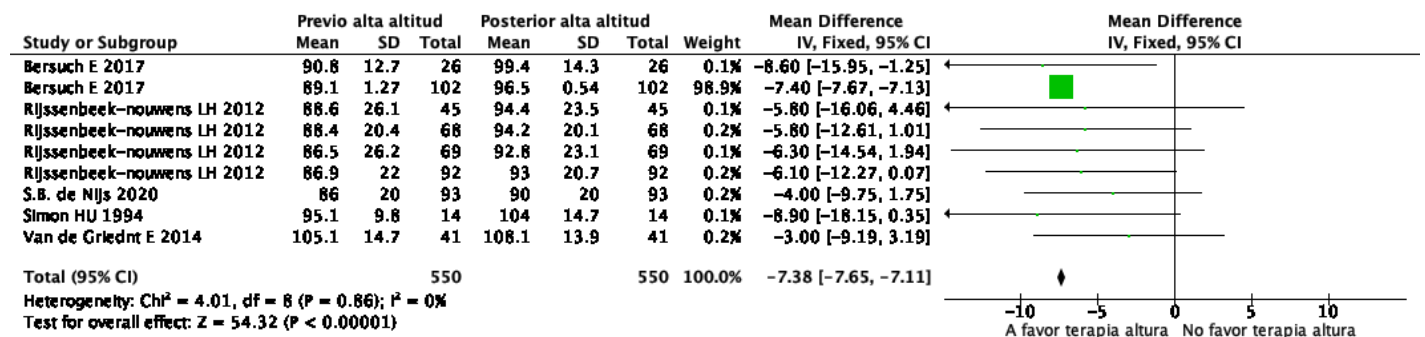


Figura 8 Forest Plot VEF 1

Se logró realizar un análisis por subgrupos tanto para población adulta como pediátrica para evaluar posibles diferencias en los valores de VEF 1 entre tales subgrupos. Para el subgrupo de población adulta la diferencia de medias fue un poco menor comparada con el análisis general, siendo estadísticamente significativa (DM: -5.42 [-8,54 a - 2,29]) IC 95%. De igual manera, tampoco superó el valor mínimo de significancia clínica para este desenlace. Ver figura 9.

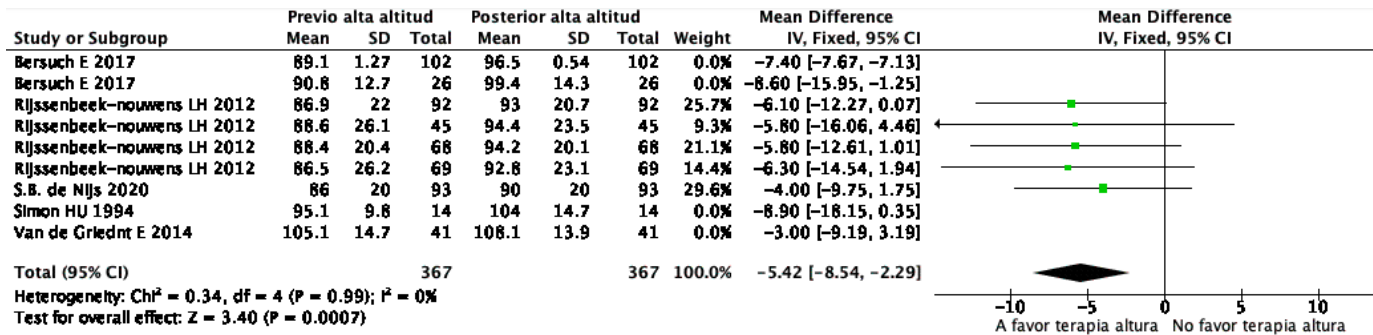


Figura 9 Forest Plot VEF1 Subgrupo población adultos

Respecto al análisis de subgrupos para la población pediátrica, la diferencia de medias fue muy similar al análisis general, con una (DM: -7.39 [-7,66 a - 7,13]) IC 95%, de tal manera que los resultados son congruentes. Ver figura 10.

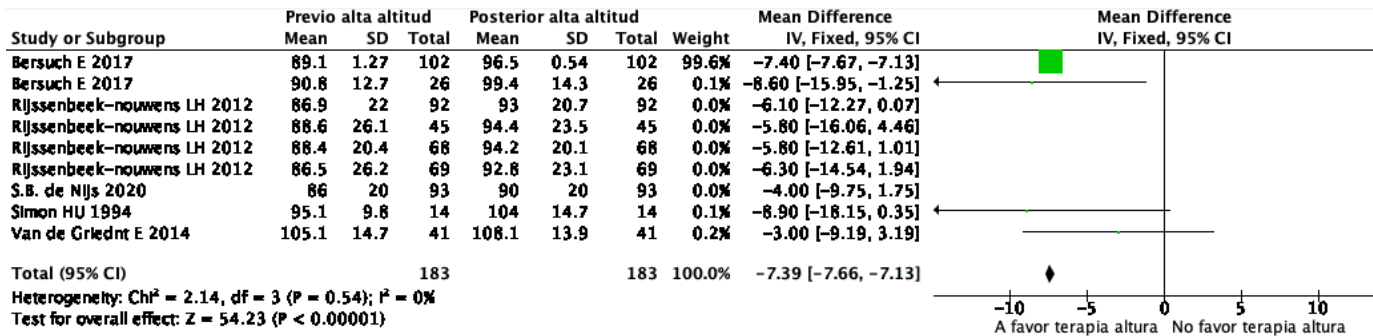


Figura 10 Forest Plot VEF1 Subgrupo población pediátrica

6.5 Efecto en el control de la enfermedad medido por ACQ y/o ACT

Dos estudios observacionales evaluaron el control de la enfermedad a partir de ACQ, en los que la diferencia de medias final fue de (DM: 1,56 [1,35, 1,77]) IC 95%, indicando mejoría del control de la enfermedad tras recibir la intervención de terapia a alta altitud, que se manifiesta en una disminución del puntaje del cuestionario. El modelo de análisis utilizado fue de efectos aleatorios considerando una moderada heterogeneidad estadística (I^2 de 48%), a pesar de que todos eran estudios observacionales y se tenía una población similar; ver tabla 2 y figura 11 (53, 58).

En Saxer S. 2019 hubo diferencias significativas del control de la enfermedad en cada grupo (grupo de alta y baja altitud) previo y posterior a la intervención, con mejoría de este parámetro, el cambio en alta altitud fue de -1.1 [-1,3 a -0,7] con un valor de $p < 0,001$; sin embargo, no hubo diferencias significativas en el control de la enfermedad al comparar los dos grupos posterior a la intervención (55).

El estudio Van de Griendt EJ 2014 fue el único que evaluó el control de la enfermedad mediante ACT, en este se evidenció que hubo una mejoría significativa del puntaje del cuestionario, con un promedio de 6,5 (DE 1,7) antes de la intervención y de 9,7 (DE 1,7) después de la intervención con un valor $p < 0,001$ (57).

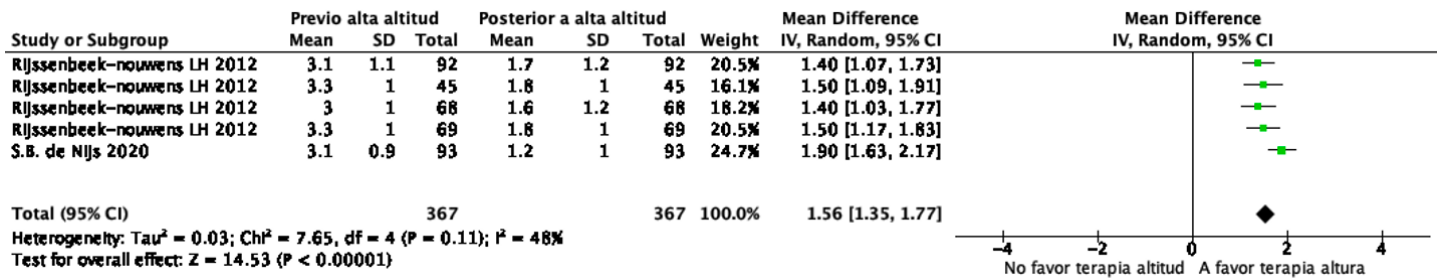


Figura 11 Forest plot ACQ

Finalmente, para el desenlace de ACQ no se logró realizar análisis por subgrupos, ya que ambos estudios incluidos eran de población adulta. No se realizó análisis de sensibilidad ya que los estudios incluidos contaban con homogeneidad clínica y metodológica y en algunos escenarios como el AQLQ homogeneidad estadística. Adicionalmente por el tamaño de la muestra; la cantidad y calidad de los estudios incluidos no permitían realizar un análisis de sensibilidad que arrojará resultados robustos.

6.6 Efecto en el conteo absoluto de eosinófilos y niveles de IgE

Se midió el desenlace de conteo de eosinófilos en tres estudios (49, 53, 54). El estudio de Basler L 2020 es un estudio nido hecho con los datos del estudio de Saxer 2019, cuyo riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta RoB2, por lo cual no fue posible metanalizarlo con los otros dos estudios observacionales. En este se evaluó el conteo absoluto de eosinófilos en el cual se observó una diferencia clínicamente significativa en el grupo de alta altitud con un cambio de $0.46 \pm 0,26$ a $0,31 \pm 0,18$ lo que implica un cambio promedio de $-0,17$ IC95% $[-0,26$ a $-0,008]$ y con un valor $p < 0,01$, sin embargo, la diferencia con el grupo de baja altitud no fue estadísticamente significativa (49). Con los otros dos estudios no se pudo realizar metaanálisis ya que los datos del conteo de eosinófilos en el estudio de Simon 1994 fueron presentados únicamente de manera gráfica, sin poder extraer los valores requeridos para poder realizar el metaanálisis, sin embargo, en el estudio se menciona que los niveles absolutos y relativos de eosinófilos disminuyeron significativamente tras las 5 semanas de la intervención (53, 54). En el estudio de Rijssenbeek 2012 hubo una disminución en el conteo absoluto de eosinófilos en los pacientes con sensibilización a ácaros, pero no fue observado ningún cambio en los no sensibilizados a ácaros, sin embargo, esta disminución no fue estadísticamente significativa en los pacientes no sensibilizados a ácaros, pero si lo fue en los pacientes alérgicos y sensibilizados a ácaros, ver tabla 1 (53).

6.7 Evaluación de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó con la herramienta GradePRO y los resultados se muestran en la tabla 2. Para los desenlaces AQLQ y ACQ la certeza de la evidencia fue baja. Para el desenlace VEF1 la certeza de la evidencia fue muy baja. Los estudios que evaluaron estos desenlaces son observacionales y tienen un riesgo de sesgo muy serio. La inconsistencia se catalogó como no seria para AQLQ ya que los estudios incluidos presentaban desenlaces similares entre si visual y estadísticamente con un I^2 del 18%, y se catalogó como seria para ACQ y VEF1 ya que ACQ presentaba un I^2 de 48% y para el VEF1 ya que los intervalos de confianza se superponen. La evidencia indirecta se evaluó como seria para AQLQ ya que la intervención y el tiempo de intervención son homogéneos entre los estudios sin embargo la población es heterogénea, como no serio para ACQ ya que la población, intervención y tiempo de intervención son homogéneos entre los estudios y para VEF1 como muy serio ya que tanto la población y el tiempo de intervención son heterogéneos. En cuanto a la imprecisión, para AQLQ y ACQ se evaluó como no serio ya que presentan un intervalo de confianza global significativo y estrecho y para VEF1 se evaluó como serio ya que a pesar de que el intervalo de confianza global es preciso y significativo, el resultado

corresponde a un estudio con un peso del 98%. En cuanto a las otras consideraciones se evaluó para los desenlaces AQLQ y ACQ un efecto grande, puesto que el cambio absoluto para ambos desenlaces fue superior al valor mínimo de significancia clínica y al realizar la D de Cohen el tamaño del efecto fue muy grande para estos desenlaces. El cambio en el valor de VEF1 no alcanzó el valor clínico de significancia clínica. No se detectó sesgo de publicación en los tres desenlaces.

Tabla 2 Evaluación de la certeza de la evidencia para cada desenlace (61)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia a gran altitud junto con manejo estándar	Manejo estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cambio de AQLQ												
3	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio ^b	serio ^c	no es serio ^d	fuerte asociación	404	404	-	MD 1.64 menor (1.77 menor a 1.5 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Cambio de ACQ												
2	estudios observacionales	muy serio ^a	serio ^e	no es serio ^f	no es serio ^d	fuerte asociación	367	367	-	MD 1.56 más alto. (1.35 más alto. a 1.77 más alto.)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Cambio de VEF1												
5	estudios observacionales	muy serio ^a	serio ^e	muy serio ^h	serio ^e	ninguno	550	550	-	MD 7.38 menor (7.65 menor a 7.11 menor)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. El riesgo de sesgo global para los estudios incluidos era serio.
- b. Inconsistencia I2=18%
- c. La intervención y el tiempo de intervención son homogéneos entre los estudios sin embargo la población es heterogénea
- d. Intervalo de confianza global significativo y estrecho
- e. Inconsistencia I2 =48%
- f. Población, intervención y tiempo de intervención homogéneos
- g. Los intervalos de confianza se sobrelapan
- h. Población, tiempo de intervención heterogéneos
- i. A pesar de que el intervalo de confianza global es preciso y significativo, el resultado corresponde a un estudio con un peso del 98%.

7. DISCUSIÓN

Esta revisión incluyó artículos con pacientes con asma severa tratados a alturas superiores a 1.500 m.s.n.m. en los que reportaban alguno de los siguientes desenlaces: efecto en calidad de vida medida por SGRQ y/o AQLQ, función pulmonar medida por VEF1 y/o relación VEF1/CVF, valor absoluto de IgE y/o conteo de eosinófilos, y control de la enfermedad medido por los cuestionarios ACQ y/o ACT. Entre los hallazgos importantes de este trabajo, se sugiere, a partir de la mejor evidencia, que los pacientes con asma severa que reciben una terapia de rehabilitación pulmonar a altas altitudes podrían mejorar parámetros relacionados con su calidad de vida y control de la enfermedad principalmente, más, sin embargo, aún no se hace claro si existe un efecto benéfico potencial en la función pulmonar.

La evidencia encontrada fue escasa para ensayos clínicos donde se evaluó la población a estudio y los desenlaces estipulados, sin embargo, se lograron encontrar estudios observacionales con una calidad de evidencia baja para los desenlaces de AQLQ (DM: -1,64 [-1,77, -1,5]) IC 95% y ACQ (DM: 1,56 [1,35, 1,77]) IC 95% y muy baja para VEF1. Para el desenlace VEF1 a pesar de que la evidencia no alcanzó el valor mínimo de significancia clínica, el valor si es estadísticamente significativo (DM: -7.38 [-7,65 a -7.11]) IC 95%. No hubo evidencia para el desenlace de calidad de vida medida por el cuestionario SGRQ, a pesar de esto, si se encontraron estudios que midieron los puntajes del cuestionario AQLQ, siendo así posible evaluar la calidad de vida. Posiblemente la razón por la que no se encontraron resultados con SGRQ es por éste presentar una mayor cantidad de ítems y menor validez y fiabilidad, en especial en el dominio de los síntomas (62).

Se realizó un análisis por subgrupos teniendo en cuenta los grupos etarios incluidos en los estudios, sin embargo, no se encontraron mayores diferencias respecto a los análisis generales que se realizaron para cada desenlace, lo que ratifica la homogeneidad de los resultados y evidencia un comportamiento similar en el impacto de la terapia a gran altitud, en particular para los desenlaces de AQLQ y VEF1, en los cuales se logró realizar este análisis de subgrupos.

Respecto a los desenlaces de función pulmonar medida por la relación entre VEF1/CVF, control de la enfermedad con ACT, valor absoluto de IgE y el conteo de eosinófilos, para estos sólo se realizó una descripción cualitativa de los resultados. El ensayo clínico aleatorizado incluido presentaba un riesgo de sesgo alto en la medición de los desenlaces ya que, dado el tipo de intervención, no era posible realizar un cegamiento de los participantes ni evaluadores lo que podía influir en la evaluación de los desenlaces, afectando la validez y certeza de la medida del efecto (55).

Evidentemente, la calidad de la evidencia disponible para los desenlaces evaluados para esta revisión sistemática y metaanálisis es ciertamente baja; esto es una consecuencia inevitable de la escasez de investigaciones en este campo. Para proporcionar una visión completa del panorama actual, se realizó una búsqueda exhaustiva y sensible para identificar la mayor cantidad de estudios posibles, incluyendo aquellos con los diseños más robustos. Cabe anotar que, uno de los riesgos de sesgos que fue transversal para la mayoría de los estudios fue el riesgo de sesgo en la medición de los desenlaces, estando presente en 3 de los estudios observacionales y en el único ensayo clínico incluido, afectando de esta manera la confiabilidad de los resultados. Esta situación resalta la necesidad de más investigaciones de alta calidad en este ámbito para fortalecer las conclusiones futuras.

En la revisión sistemática y metaanálisis de Vinnikov D 2016, se presentaron los resultados de los efectos de la terapia a gran altitud en pacientes con asma, sin discriminar severidad de esta; se realizó metaanálisis a pesar de que se presentó una alta heterogeneidad entre los estudios incluidos ($I^2=84,7\%$, $p=0.000$) debido a que se determinó que los estudios eran consistentes con la dirección del efecto. En esta revisión se encontró que había una mejoría significativa en la función pulmonar después de esta intervención tanto en pacientes adultos (DME 0.75, 95% CI 0.63–0.88, $n=14$) como en pacientes pediátricos con asma (DME 0.24, 95% CI 0.09–0.38, $n=14$); sin embargo, cabe resaltar que este estudio sólo se enfocó en medir cambios en la función pulmonar, más no se evaluaron otros parámetros importantes y determinantes en el asma como son el control de la enfermedad y la calidad de vida, como si los tuvimos en cuenta para la realización de esta revisión sistemática y metaanálisis (47). En contraste, en nuestra revisión sistemática no encontramos resultados clínicamente significativos para establecer aseveraciones sobre el impacto de la terapia a gran altitud en la función pulmonar medida a partir de VEF1 y la relación VEF1/CVF, por lo que se requieren más investigaciones experimentales que evalúen este desenlace. Esto se debe posiblemente a que en la revisión sistemática de Vinnikov D 2016 incluyeron pacientes con asma sin especificar la severidad de esta y en nuestra revisión la población eran pacientes con asma severa.

En nuestra revisión se determinó que el tratamiento a grandes altitudes de pacientes con asma severa puede mejorar la calidad de vida de estos, así como el control de la enfermedad, más no es claro su efecto en la mejoría de la función pulmonar. A partir de este estudio no podemos determinar cuál es la altitud óptima para tener los beneficios de esta terapia, pues los estudios incluidos se realizaban en altitudes que oscilaban entre 1.560 a 3.100 m.s.n.m., con una mediana de altitud de 1600 m.s.n.m. Adicionalmente, también queda la inquietud sobre cuál sería la duración recomendada en la que se deba realizar la intervención y en la que se obtenga un efecto positivo a largo plazo, pues no todos los estudios evaluaban la medición de los desenlaces tras un seguimiento post-intervención (53, 56-59).

Dentro de los estudios incluidos en esta revisión sistemática y en la revisión sistemática y metaanálisis de Vinnikov D 2016 se evidencia que todos se llevaron a cabo en países europeos y asiáticos, no tropicales y que no cuentan con ciudades principales localizadas a altas altitudes. Sin embargo, en la literatura se están publicando nuevos estudios realizados en ciudades tropicales y algunos en ciudades como Bogotá, Quito y Cuenca los cuales describen la presencia de aeroalérgenos diferentes a los posiblemente encontrados en regiones como los Alpes Suizos y otros factores como la polución en ciudades principales que se encuentran a altitudes mayores a 1500 m.s.n.m que podrían indicar un efecto diferente al encontrado en los estudios que se han incluido en las revisiones sistemáticas realizadas (63-65). Es necesario investigar a futuro para poder determinar si la terapia climática a gran altitud tiene un comportamiento similar en diferentes zonas geográficas o si hay variaciones en el efecto de esta.

Dentro de otros posibles factores que pueden contribuir a la explicación de los resultados encontrados, las respuestas de adaptación inmunológica pueden dar lugar a una estimulación o a una supresión inmunitaria. Los estudios realizados a gran altitud muestran diversos grados de modulación del sistema inmunitario. Los individuos sanos muestran un aumento de los glóbulos blancos totales acompañado de una disminución de las células T CD4+, mientras que las células T CD8+ permanecen sin cambios. La disminución de las células T CD4+ se debe principalmente a una disminución de las células Th1. Los linfocitos T CD4+ y los linfocitos T CD8+ están más activados y responden más rápidamente tras la estimulación con antígenos y mitógenos in vitro. Las células B y las células NK aumentan en individuos sanos que ascienden a gran altitud (6, 66, 67).

Los estudios observacionales también han demostrado que los periodos de menor exposición a los alérgenos durante la terapia climática a gran altitud pueden dar lugar a disminuciones significativas de la liberación de histamina por los basófilos inducida por antígenos, de la IgE total y de la IgE específica de los pacientes

asmáticos. Tras la reexposición al alérgeno, este efecto se invierte, ya que la liberación de histamina basófila específica inducida por antígeno y la IgE sérica vuelven a aumentar. También se ha visto que la proteína catiónica de los eosinófilos (ECP) y la proteína X de los eosinófilos (EPX) séricas, así como la EPX urinaria, disminuyen significativamente tras la terapia climática a gran altitud (68-70). Un estudio demostró una disminución de la activación de monocitos y de la frecuencia de células CRTH2+ (Th2) en la sangre periférica de pacientes asmáticos graves tratados con terapia climática a gran altitud a 1600 metros durante al menos 3 semanas (71). Se ha descrito un aumento de la actividad del receptor purinérgico acoplado a proteína G (P2Y1) a gran altitud, junto con una regulación a la baja de la vía P2Y12 a través de un aumento de la fosforilación de la fosfo-proteína estimulada por vasodilatador (VASP) (72).

Además, algunos estudios han demostrado que puede haber un impacto diferencial de la altitud sobre los resultados inmunológicos en distintos fenotipos de asma. En pacientes con asma alérgica eosinofílica, la exposición a altitud moderada redujo los eosinófilos sanguíneos totales y activados, las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2), así como las células T CD4 y CD8 CRTH2. Se ha descrito también una reducción de la IL-13 sérica después de 3 semanas de terapia climática a gran altitud, tanto en adultos como en niños. En niños con asma alérgica, se ha observado una disminución de la IL-10 sérica, mientras que en pacientes adultos con asma eosinofílica también disminuyó la IL-5 sérica. Además, la altitud restablece el fenotipo supresor y regulador de las Treg en todos los fenotipos de asma (73, 74). Recientemente también se ha propuesto la reducción de la actividad fagocítica de los macrófagos y del reclutamiento de eosinófilos en las vías (75).

En cuanto al regulador de las condiciones de hipoxia, que no sólo está presente en respuesta a la altitud sino también localmente en el tejido, es el factor 1 α inducible por hipoxia (HIF-1 α). El HIF-1 α se expresa en una amplia gama de células inmunitarias y residentes en los tejidos, como eosinófilos, células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, células T, células B, células linfoides innatas (CIL) y células NK, así como células epiteliales y endoteliales. La hipoxia influye en las respuestas de las quimiocinas, lo que puede ser un mecanismo de reclutamiento selectivo de los subconjuntos de células T y también de otras células en tejidos específicos, como los pulmones. HIF-1 α promueve la transcripción de FOXP3 y la generación de células Treg, lo que puede conducir a la resolución de la inflamación. La hipoxia también altera la función de las células presentadoras de antígenos, especialmente los macrófagos y su capacidad para estimular las células T (76-78).

En cuanto a la contaminación, las clínicas de altitud europeas existentes están situadas en zonas con baja contaminación del aire exterior. La contaminación atmosférica exterior es una mezcla de contaminantes gaseosos (ozono, dióxido de nitrógeno y dióxido de azufre), partículas de distintos tamaños (PM2,5, PM5, PM10) y contaminación atmosférica relacionada con el tráfico (TRAP). Los estudios han relacionado las exacerbaciones del asma con la exposición al TRAP, identificando contaminantes específicos que pueden inducir la inflamación de las vías respiratorias y la hiperreactividad de las vías respiratorias (79-81). Aparte del efecto directo de la contaminación atmosférica sobre la salud humana, existe un efecto indirecto a través de la interacción con la alergenicidad del polen y las esporas fúngicas. La contaminación atmosférica puede alterar el potencial inmunoestimulante del polen: bien haciéndolo más alérgico, bien agravando los síntomas alérgicos en individuos ya sensibilizados. Las esporas fúngicas también se ven afectadas por los cambios medioambientales (82).

Respecto a los hongos la exposición a esporas fúngicas (especies de *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium* y *Alternaria*) induce con frecuencia síntomas de alergia respiratoria, incluida la insuficiencia respiratoria aguda, o exacerba los síntomas actuales de asma en niños y adultos. Se sabe poco sobre la presencia o la alergenicidad de las esporas fúngicas a altitudes moderadas. Existe variabilidad en la cantidad de esporas de *Cladosporium* y *Alternaria alternata* en el aire exterior, dependiendo de la ubicación geográfica, la

humedad relativa y la temperatura. Lo más probable es que haya menos esporas fúngicas a altitudes moderadas debido a la baja humedad relativa y temperatura (83-85).

Otro cambio observado con la altitud es que los recuentos de polen de gramíneas y árboles son más bajos en altitud que a nivel del mar. Hay un retraso general en la floración con el aumento de la altitud, lo que da lugar a una temporada de polen más corta. Los umbrales personales para concentraciones de polen clínicamente relevantes en el aire pueden variar entre pacientes, pero son relevantes para estimar el impacto de una exposición reducida (6, 86). Un estudio en pacientes alérgicos al polen demostró que los síntomas alérgicos disminuían significativamente pocas horas después de llegar a una altitud de 2565 msnm y seguían siendo bajos varios días después de volver a 490 msnm (87).

Adicionalmente a lo mencionado previamente es probable que las diferencias en la distribución geográfica de las especies de los ácaros del polvo estén influidas por factores como la humedad, la temperatura, el modo de vida, incluidos los muebles, las alfombras y los alimentos disponibles. En general, los recuentos de los ácaros de polvo y el contenido alergénico son menores cuando aumenta la altitud (6). En zonas tropicales o subtropicales no se observó esta disminución (88). Los ácaros requieren una humedad ambiental elevada para evitar una pérdida excesiva de agua. A temperaturas más bajas, el desarrollo y la reproducción de los ácaros necesitan más tiempo que a temperaturas más altas, lo que puede contribuir a que las concentraciones de ácaros sean más bajas a altitudes moderadas no tropicales(6). Sin embargo, un estudio austriaco mostró niveles similares del alérgeno Der p 1 de los ácaros a diferentes altitudes, mientras que las concentraciones de Der f 1 eran significativamente más bajas a altitudes elevadas (16).

La evidencia sobre la efectividad de la terapia climática a gran altitud para mejorar la calidad de vida y la función pulmonar en pacientes con asma severa puede guiar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones informadas y en la integración de esta intervención en los planes de manejo del asma. Además, los resultados pueden influir en las políticas de salud pública y las directrices clínicas, promoviendo la terapia climática como una opción viable, especialmente para pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales. Esto podría reducir la dependencia de medicamentos y sus efectos secundarios, mejorando la calidad de vida de los pacientes. La investigación también destaca la necesidad de más estudios de alta calidad en este campo y puede influir en la formación y educación de los profesionales de la salud, fomentando una visión más holística y personalizada del manejo del asma severa. Es necesario poder contar con mayores investigaciones que puedan aportar a la evidencia científica para hacer más robustos los efectos de este tipo de terapias y así poder resolver las preguntas que aún requieren respuesta en cuanto a la forma adecuada de implementar la terapia de gran altitud de una manera más estandarizada.

7.1 Fortalezas y limitaciones

El estudio presenta varias fortalezas significativas. La presentación transparente de los resultados a través del diagrama de flujo PRISMA mejora la transparencia y reproducibilidad del estudio. La búsqueda exhaustiva en múltiples bases de datos (PubMed, Embase, CENTRAL, Scielo, Lilacs, Google Académico) y la inclusión de literatura gris (tesis doctorales y de subespecialización) maximizan la probabilidad de identificar todos los estudios relevantes. Además, la utilización de herramientas reconocidas como RoB-2 y ROBINS-I para evaluar el riesgo de sesgo y GRADE para evaluar la certeza de la evidencia fortalece la validez y confiabilidad de los resultados. Por último, la claridad en la definición de la población, intervención, comparador y desenlaces asegura un enfoque bien definido y relevante para la pregunta de investigación.

Dentro de las limitaciones en esta revisión sistemática, se tiene que, dado el tipo de intervención que se evalúa, no va a ser posible contar con estudios que tengan cegamiento, por lo cual resulta ser un sesgo inherente dada la intervención. Adicionalmente, los estudios incluidos en la revisión sólo se centraron en dos ubicaciones geográficas (Suiza y Kyrgyzstan), pudiendo esto ser una limitación en términos de población incluida, cuestionando la extrapolación de los resultados a otras áreas geográficas; por este motivo también resultaría útil contar con estudios realizados en otras latitudes ya que esto dificulta la extrapolación de los resultados (53, 56-59). Así mismo, el tamaño de muestra con la que se contó dificulta la extrapolación de los resultados.

Dentro de los posibles sesgos de esta revisión se encuentra el sesgo de literatura publicada ya que dentro de los estudios incluidos si se evidencia una tendencia de efecto a favor de la terapia climática a gran altitud para los desenlaces evaluados a pesar de no tener evidencia estadísticamente significativa. Una manera de contrarrestar este posible sesgo fue realizar la búsqueda en literatura gris, sin embargo, no se encontraron estudios dentro de esta búsqueda. Otro posible sesgo podría ser el sesgo de texto completo ya que como se indica en el flujograma de PRISMA, ocho textos seleccionados por título y abstract no fueron encontrados en texto completo y podrían haber enriquecido los resultados de la presente revisión. Una manera de contrarrestar este sesgo fue utilizar las suscripciones a las bases de datos de las universidades Javeriana y Del Rosario para encontrar estos textos y adicionalmente se contactaron los autores de los textos para intentar obtener los textos completos. A pesar de esto, solo tuvimos respuesta de un autor quien nos envió el texto en ruso y, sin embargo, este texto no cumplía con los criterios de inclusión para la revisión sistemática.

8. CONCLUSIONES

Existe evidencia estadísticamente significativa, pero con calidad de evidencia baja que respalda que la terapia a altitudes mayores a 1.500 m.s.n.m promueve la mejoría en la calidad de vida de los pacientes con asma severa medido a partir del cuestionario AQLQ (DM: -1,64 [-1,77, -1,5]) IC 95% y también promueve la mejoría del control de la enfermedad medido a partir del cuestionario ACQ (DM: 1,56 [1,35, 1,77]) IC 95%. Sin embargo, respecto a los desenlaces de función pulmonar y conteo de eosinófilos o valores de IgE, aún no hay evidencia suficiente para determinar el impacto de la terapia en éstos, además de presentar una calidad de la evidencia muy baja para el desenlace de VEF1 a pesar de ser estadísticamente significativa (DM: -7,38 [-7,65 a -7,11]) IC 95%. No se encontraron estudios suficientes que permitieran evaluar la calidad de vida medida a partir del cuestionario SGRQ, el control de la enfermedad medido a partir de ACT y la función pulmonar medida a partir de la relación VEF1/CVF. Dentro de la evidencia disponible, se encuentran en su mayoría estudios observacionales y descriptivos, los cuales no brindan la mejor evidencia para poder considerar esta terapia como una alternativa o complemento al manejo estándar y emitir recomendaciones. Los estudios incluidos en esta revisión a pesar de no tener resultados estadísticamente significativos en algunos desenlaces como VEF1, si muestran una homogeneidad en cuanto a la dirección del efecto favoreciendo la terapia a grandes altitudes.

Adicionalmente, dentro de los estudios incluidos en esta revisión, algunos realizaron un análisis por subgrupos de pacientes sensibilizados y no sensibilizados y alérgicos o no alérgicos; demostrando mejoría en los grupos, por lo que se sugiere un posible efecto benéfico en los distintos fenotipos del asma. Sin embargo, es necesario realizar más estudios en los que se haga estos análisis para evaluar con mejor calidad este posible beneficio.

La mayoría de los estudios existentes se concentran en la región de los Alpes Suizos y en otros metaanálisis en Rusia, las cuales se encuentran en zonas geográficas por encima de los trópicos que cuentan con estaciones y variaciones climáticas diferentes a las que podrían presentarse en países tropicales y donde no hay ciudades principales a grandes altitudes. Por lo anterior, es necesario llevar a cabo estudios en estas regiones para así poder determinar si esta terapia tiene el mismo efecto en diferentes regiones del mundo y considerar factores como la polución en grandes ciudades y la prevalencia de determinados aeroalérgenos en distintas regiones.

A pesar de que históricamente la terapia a gran altitud se ha venido utilizando para el manejo del asma y otras patologías como la dermatitis atópica, hay datos en términos de fisiopatología de estas enfermedades que podría explicar y recomendar su uso, aún es necesario realizar más ensayos clínicos aleatorizados que permitan analizar el efecto de la terapia a grandes altitudes, controlando otros posibles factores de confusión para así contar con evidencia más robusta. Es necesario en los estudios futuros, estandarizar la altitud óptima, la duración de la terapia a gran altitud y evaluar el efecto de la terapia a largo plazo para así definir recomendaciones de cómo se debe implementar este tipo de terapia.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó de acuerdo con los estándares de Buena Práctica Clínica, los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki (versión año 2013) “principios éticos para la investigación médica en seres humanos”, las normas CIOMS y de acuerdo con la resolución N° 8430 de 1993 del Ministerio de Salud donde se establecen las normas sobre Bioética en investigación vigentes en el territorio colombiano.

Esta es una investigación sin riesgo ya que no se realiza ningún tipo de intervención o modificación sobre variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales. Esta investigación cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Rosario y no requirió de la firma de un consentimiento informado.

Cabe resaltar que el objetivo final de esta investigación es puramente científico y la población a estudio son artículos científicos al tratarse de una revisión sistemática de la literatura.

Si hay algún cambio en el protocolo durante el estudio se enviará una enmienda a la junta de revisión institucional para su aprobación.

Los hallazgos se difundirán a través de presentaciones académicas, publicaciones revisadas por pares y por medio de los medios digitales dispuestos por la Universidad.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GINA GIfA. Global Initiative for Asthma – GINA manejo y prevención del asma para adultos y niños mayores de 5 años 2019 [cited 2022 11/12]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/07/GINA-Spanish-2019-wms.pdf>.
2. Triasih R, Setyowireni D, Nurani N, Setyati A. Prevalence, Management, and Risk Factors of Asthma Among School-Age Children in Yogyakarta, Indonesia. *J Asthma Allergy*. 2023;16:23-32.
3. Venkatesan P. 2023 GINA report for asthma. *Lancet Respir Med*. 2023;11(7):589.
4. Busse WW, Kraft M. Current unmet needs and potential solutions to uncontrolled asthma. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163).
5. Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, Lemanske RF, Jr., Pace W, Schatz M. Managing Asthma in Adolescents and Adults: 2020 Asthma Guideline Update From the National Asthma Education and Prevention Program. *JAMA*. 2020;324(22):2301-17.
6. Fieten KB, Drijver-Messelink MT, Cogo A, Charpin D, Sokolowska M, Agache I, et al. Alpine altitude climate treatment for severe and uncontrolled asthma: An EAACI position paper. *Allergy*. 2022;77(7):1991-2024.
7. Marques CPC BR, Lopes LBM, Godói LF, Souza PRP de, Rosa IMS, et al. Epidemiologia da Asma no Brasil, no período de 2016 a 2020. *Res Soc Dev*. 2022;11(8).
8. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
9. Czira A, Turner M, Martin A, Hinds D, Birch H, Gardiner F, et al. A systematic literature review of burden of illness in adults with uncontrolled moderate/severe asthma. *Respir Med*. 2022;191:106670.
10. Barría PH, F; Wenzel, S. Asma severa en adultos: enfoque diagnóstico y tratamiento. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2015;26(3):267-75.
11. Herrera AA, S; Álvarez, C; Astudilo, C; Corrales, R; Chala, E; et-al. Consenso chileno SER-SOCHINEP para el manejo del asma severo en el niño. *Rev Chil Enferm Respir*. 2016;32(2):100-12.
12. Roche N, Garcia G, de Larrard A, Cancalon C, Benard S, Perez V, et al. Real-life impact of uncontrolled severe asthma on mortality and healthcare use in adolescents and adults: findings from the retrospective, observational RESONANCE study in France. *BMJ Open*. 2022;12(8):e060160.
13. Idanesimhe Sado A, Afzal MS, Kannekanti L, Pamreddy HR, Pimentel Campillo J, Kandukuri V, et al. A Meta-Analysis on Predictors of Mortality Among Patients Hospitalized for Acute Exacerbation of Asthma. *Cureus*. 2023;15(2):e35225.
14. Ibrahim AO, Aremu SK, Afolabi BA, Ajani GO, Kolawole FT, Oguntoye O. Acute severe asthma and its predictors of mortality in rural Southwestern Nigeria: a-five year retrospective observational study. *Chron Respir Dis*. 2023;20:10.1177/14799731221151183.
15. Rijssenbeek-Nouwens LH, Bel EH. High-altitude treatment: a therapeutic option for patients with severe, refractory asthma? *Clin Exp Allergy*. 2011;41(6):775-82.
16. Grafetstatter C, Prosegger J, Braunschmid H, Sanovic R, Hahne P, Pichler C, et al. No Concentration Decrease of House Dust Mite Allergens With Rising Altitude in Alpine Regions. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(4):312-8.
17. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783-800.
18. Cote A, Godbout K, Boulet LP. The management of severe asthma in 2020. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:114112.
19. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Karamzad N, Sullman MJM, Nejadghaderi SA, Taghizadieh A, et al. Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life-Years Due to Asthma and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019. *Chest*. 2022;161(2):318-29.
20. Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl 2):s36-s40.

21. Kostakou E, Kaniaris E, Filiou E, Vasileiadis I, Katsaounou P, Tzortzaki E, et al. Acute Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients: Current Perspectives on Assessment and Management. *J Clin Med*. 2019;8(9).
22. Sinyor B, Concepcion Perez L. Pathophysiology Of Asthma. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2024.
23. Schoettler N, Streck ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 2020;157(3):516-28.
24. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1(1):15025.
25. Asthma GIF. Global Strategy for Asthma Management and Prevention2024. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf.
26. GINA GfA-. GINA Main Report 2022 [Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>].
27. Nonato ND, O; Nascimento, O; Dreyse, J; Jardim, J; Lisboa C. Comportamiento de la calidad de vida (SGRQ) en pacientes con EPOC según las puntuaciones BODE. *Archivos de Bronconeumología*. 2015;51(7):315-21.
28. Azarisman MS, Fauzi MA, Faizal MP, Azami Z, Roslina AM, Roslan H. The SAFE (SGRQ score, air-flow limitation and exercise tolerance) Index: a new composite score for the stratification of severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad Med J*. 2007;83(981):492-7.
29. Welling JB, Hartman JE, Ten Hacken NH, Klooster K, Slebos DJ. The minimal important difference for the St George's Respiratory Questionnaire in patients with severe COPD. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1598-604.
30. St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [Available from: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php>].
31. Williams AE AL, Wiklund I, Frith L, Gul N, Juniper E. Transcultural and Measurement Evaluation of the Asthma Quality-of-Life Questionnaire. *Health Outcomes Res Med*. 2010;1 (2):e69-79.
32. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115(5):1265-70.
33. Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) [Available from: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/aqlq.php>].
34. van Dalen C, Harding E, Parkin J, Cheng S, Pearce N, Douwes J. Suitability of forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity vs percentage of predicted forced expiratory volume in 1 second for the classification of asthma severity in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(12):1169-74.
35. Yawn BP. Factors accounting for asthma variability: achieving optimal symptom control for individual patients. *Prim Care Respir J*. 2008;17(3):138-47.
36. National Asthma E, Prevention P. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5 Suppl):S94-138.
37. Corre KA, Rothstein RJ. Assessing severity of adult asthma and need for hospitalization. *Ann Emerg Med*. 1985;14(1):45-52.
38. Rivero D. Espirometría: conceptos básicos. *Revista alergia México*. 2019;66(1):76-84.
39. Haynes JM. Basic spirometry testing and interpretation for the primary care provider. *Can J Respir Ther*. 2018;54(4).
40. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med*. 1991;325(15):1067-71.
41. Shrestha SK, Drews A, Sharma L, Pant S, Shrestha S, Neopane A. Relationship between total serum immunoglobulin E levels, fractional exhaled breath nitric oxide levels and absolute blood eosinophil counts in atopic and non-atopic asthma: a controlled comparative study. *J Breath Res*. 2018;12(2):026009.
42. Barnes PJ, Casale TB, Dahl R, Pavord ID, Wechsler ME. The Asthma Control Questionnaire as a clinical trial endpoint: past experience and recommendations for future use. *Allergy*. 2014;69(9):1119-40.

43. Sastre J, Olaguibel J, Vega JM, Del Pozo V, Picado C, Lopez Vina A. Cut-off points for defining asthma control in three versions of the Asthma Control Questionnaire. *J Asthma*. 2010;47(8):865-70.
44. Asthma Control Questionnaire (ACQ) [cited 2022 11/09]. Available from: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/acq.php>.
45. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65.
46. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(3):549-56.
47. Vinnikov D, Khafagy A, Blanc PD, Brimkulov N, Steinmaus C. High-altitude alpine therapy and lung function in asthma: systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2016;2(2).
48. Huss-Marp J KU, Eberlein B, Pfab F, Ring J, Behrendt H, et al. . Reduced exhaled nitric oxide values in children with asthma after inpatient rehabilitation at high altitude. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; (2):471-2.
49. da Costa BR, Juni P. Systematic reviews and meta-analyses of randomized trials: principles and pitfalls. *Eur Heart J*. 2014;35(47):3336-45.
50. Cochrane. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool 2022 [Available from: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>].
51. Cochrane. ROBINS-I tool 2022 [Available from: <https://methods.cochrane.org/robins-i>].
52. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2023. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>.
53. de Nijs SB, Krop EJM, Portengen L, Rijssenbeek-Nouwens LH, de Vries D, Weersink EJM, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation at high-altitude compared to sea-level in adults with severe refractory asthma. *Respir Med*. 2020;171:106123.
54. Basler L, Saxer S, Schneider SR, Lichtblau M, Bader PR, Appenzeller P, et al. Asthma rehabilitation at high vs. low altitude and its impact on exhaled nitric oxide and sensitization patterns: Randomized parallel-group trial. *Respir Med*. 2020;170:106040.
55. Saxer S, Schneider SR, Appenzeller P, Bader PR, Lichtblau M, Furian M, et al. Asthma rehabilitation at high vs. low altitude: randomized parallel-group trial. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):134.
56. Bersuch E, Graf F, Renner ED, Jung A, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, et al. Lung function improvement and airways inflammation reduction in asthmatic children after a rehabilitation program at moderate altitude. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):768-75.
57. van de Griendt EJ, Verkleij M, Douwes JM, van Aalderen WM, Geenen R. Problematic severe asthma in children treated at high altitude: tapering the dose while improving control. *J Asthma*. 2014;51(3):315-9.
58. Rijssenbeek-Nouwens LH, Fieten KB, Bron AO, Hashimoto S, Bel EH, Weersink EJ. High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1374-80.
59. Simon HU, Grotzer M, Nikolaizik WH, Blaser K, Schoni MH. High altitude climate therapy reduces peripheral blood T lymphocyte activation, eosinophilia, and bronchial obstruction in children with house-dust mite allergic asthma. *Pediatr Pulmonol*. 1994;17(5):304-11.
60. tools Rob. robvis (visualization tool) 2023 [Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>].
61. Inc. MUaEP. GRADEpro GDT 2021 [Available from: <https://www.gradepro.org/>].
62. Sanjuas C, Alonso J, Prieto L, Ferrer M, Broquetas JM, Anto JM. Health-related quality of life in asthma: a comparison between the St George's Respiratory Questionnaire and the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Qual Life Res*. 2002;11(8):729-38.
63. Valdivieso R, Iraola V, Estupinan M, Fernandez-Caldas E. Sensitization and exposure to house dust and storage mites in high-altitude areas of ecuador. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(4):532-8.

64. Torres-Duque CA, Ali-Munive A, Severiche-Bueno D, Duran-Silva M, Aguirre-Franco CE, Gonzalez-Florez A, et al. Tropical high altitude and severe asthma in adults: house dust mite sensitization and phenotypic distribution. *J Asthma*. 2023;1-10.
65. Ochoa-Aviles C, Morillo D, Rodriguez A, Cooper PJ, Andrade S, Molina M, et al. Prevalence and risk factors for asthma, rhinitis, eczema, and atopy among preschool children in an Andean city. *PLoS One*. 2020;15(7):e0234633.
66. Facco M, Zilli C, Siviero M, Ermolao A, Travain G, Baesso I, et al. Modulation of immune response by the acute and chronic exposure to high altitude. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(5):768-74.
67. Feuerecker M, Crucian BE, Quintens R, Buchheim JI, Salam AP, Rybka A, et al. Immune sensitization during 1 year in the Antarctic high-altitude Concordia Environment. *Allergy*. 2019;74(1):64-77.
68. Piacentini GL, Martinati L, Fornari A, Comis A, Carcereri L, Boccagni P, et al. Antigen avoidance in a mountain environment: influence on basophil releasability in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(5):644-50.
69. Piacentini GL, Guerresi S, Kantar A, Lubrano L, Olivieri F, Boner AL, et al. A comparison between IgE and IgG4 as markers of allergy in children: an experimental trial in a model of natural antigen avoidance. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(4):1049-56.
70. van Velzen E, van den Bos JW, Benckhuijsen JA, van Essel T, de Bruijn R, Aalbers R. Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. *Thorax*. 1996;51(6):582-4.
71. Karagiannidis C, Hense G, Rueckert B, Mantel PY, Ichtors B, Blaser K, et al. High-altitude climate therapy reduces local airway inflammation and modulates lymphocyte activation. *Scand J Immunol*. 2006;63(4):304-10.
72. Paterson GG, Young JM, Willson JA, Graham CJ, Dru RC, Lee EW, et al. Hypoxia Modulates Platelet Purinergic Signalling Pathways. *Thromb Haemost*. 2020;120(2):253-61.
73. Boonpiyathad T, Capova G, Duchna HW, Croxford AL, Farine H, Dreher A, et al. Impact of high-altitude therapy on type-2 immune responses in asthma patients. *Allergy*. 2020;75(1):84-94.
74. Quignon P, da Mata P, Faraj F, Guibert S, Bernard A, Leonardi J, et al. Altitude healing effect in severe asthmatic children. *Respir Med Res*. 2021;79:100810.
75. Kulkarni N, Kantar A, Costella S, Ragazzo V, Piacentini G, Boner A, et al. Macrophage Phagocytosis and Allergen Avoidance in Children With Asthma. *Front Pediatr*. 2018;6:206.
76. Krzywinska E, Stockmann C. Hypoxia, Metabolism and Immune Cell Function. *Biomedicines*. 2018;6(2).
77. Ben-Shoshan J, Maysel-Auslender S, Mor A, Keren G, George J. Hypoxia controls CD4+CD25+ regulatory T-cell homeostasis via hypoxia-inducible factor-1alpha. *Eur J Immunol*. 2008;38(9):2412-8.
78. Clambey ET, McNamee EN, Westrich JA, Glover LE, Campbell EL, Jedlicka P, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha-dependent induction of FoxP3 drives regulatory T-cell abundance and function during inflammatory hypoxia of the mucosa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(41):E2784-93.
79. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med*. 2007;357(23):2338-47.
80. Seltzer J, Bigby BG, Stulbarg M, Holtzman MJ, Nadel JA, Ueki IF, et al. O3-induced change in bronchial reactivity to methacholine and airway inflammation in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1986;60(4):1321-6.
81. Gowers AM, Cullinan P, Ayres JG, Anderson HR, Strachan DP, Holgate ST, et al. Does outdoor air pollution induce new cases of asthma? Biological plausibility and evidence; a review. *Respirology*. 2012;17(6):887-98.
82. Lang-Yona N, Levin Y, Dannemiller KC, Yarden O, Peccia J, Rudich Y. Changes in atmospheric CO2 influence the allergenicity of *Aspergillus fumigatus*. *Glob Chang Biol*. 2013;19(8):2381-8.

83. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, Husk K, Osborne NJ. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):110-22.
84. Grewling L, Nowak M, Szymanska A, Kostecki L, Bogawski P. Temporal variability in the allergenicity of airborne *Alternaria* spores. *Med Mycol.* 2019;57(4):403-11.
85. Lang-Yona N, Shuster-Meiseles T, Mazar Y, Yarden O, Rudich Y. Impact of urban air pollution on the allergenicity of *Aspergillus fumigatus* conidia: Outdoor exposure study supported by laboratory experiments. *Sci Total Environ.* 2016;541:365-71.
86. Cornelius C, Estrella N, Franz H, Menzel A. Linking altitudinal gradients and temperature responses of plant phenology in the Bavarian Alps. *Plant Biol (Stuttg).* 2013;15 Suppl 1:57-69.
87. Damialis A, Haring F, Gokkaya M, Rauer D, Reiger M, Bezold S, et al. Human exposure to airborne pollen and relationships with symptoms and immune responses: Indoors versus outdoors, circadian patterns and meteorological effects in alpine and urban environments. *Sci Total Environ.* 2019;653:190-9.
88. Valdivieso R, Estupinan M, Acosta ME. Asthma and its relation with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in Andean altitudes (Quito, Ecuador). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1997;7(1):46-50.

11.2 Anexo 2 Algoritmos de búsqueda en las diferentes bases de datos

Estrategias usadas en la revisión de la literatura

Términos:

- **MeSH terms:** "Asthma"[Mesh]; "Altitude" [Mesh]; "Alpine" [Mesh]
- **Emtree terms:** 'asthma'/exp; 'altitude'/exp; 'alpine'/exp
- **DeCS Terms:** "Asthma", "Altitude"
- **Free terms:** In English: "Severe asthma", "Alpine". Spanish: "Severe asthma", "Altitude", "High altitudes"

Operadores booleanos:

- AND, OR

Bases de datos:

- Medline/ PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Embase: www.embase.com
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL): <https://www.cochranelibrary.com/es/central/about-central>
- Scielo: <https://scielo.org/es/>
- Lilacs: [LILACS \(bvsalud.org\)](http://LILACS(bvsalud.org))
- Google scholar: <https://scholar.google.com/>

Algoritmos de búsqueda:

- **PUBMED:**
 - o ((((((asthma[Title/Abstract]) AND (Altitude[Title/Abstract])) OR (European Alpine Region[Title/Abstract])) OR (Alpine Mountain Region[Title/Abstract])) OR (Alpine Region[Title/Abstract])) OR (Acclimatization[Title/Abstract]))
- **EMBASE:**
 - o #3: #2 AND ('allergic asthma'/dm OR 'asthma'/dm OR 'atopy'/dm OR 'bronchus hyperreactivity'/dm OR 'wheezing'/dm)
 - o # 2: #1 AND ('case control study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'correlational study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'human experiment'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND 'article'/it
 - o #1: asthma:ab,ti AND altitude:ab,ti OR alpine:ab,ti
- **CENTRAL**
 - o "asthma" AND "altitude"
- **Google Scholar**
 - o asthma AND Altitude OR alpine OR acclimatization
- **Scielo**
 - o (ti:(asma)) AND (ti:(asma severa)) AND (ti:(altitud)) OR (ti:(altura))
- **Lilacs**
 - o ((ti:(ASMA)) AND (ti:(ALTITUD))) OR (ti:(ALPINO))

Palabras clave:

- *Severe asthma, altitude, Quality of Life, Respiratory symptoms, lung function*

11.3 Anexo 3 Estudios primarios y reportes

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión	Reportes asociados a los estudios incluidos en esta revisión
1. S.B. de Nijs 2020. Effectiveness of pulmonary rehabilitation at high-altitude compared to sea-level in adults with severe refractory asthma (53)	
2. Saxer S 2019. Asthma rehabilitation at high vs. low altitude: randomized parallel-group trial. (55)	1. Basler L 2020 Asthma rehabilitation at high vs. low altitude and its impact on exhaled nitric oxide and sensitization patterns: Randomized parallel-group trial. (54)
3. Bersuch, E 2017 Lung function improvement and airways inflammation reduction in asthmatic children after a rehabilitation program at moderate altitude (56)	
4. Van de Griendt, E 2014. Problematic severe asthma in children treated at high altitude: tapering the dose while improving control(57)	
5. Rijssenbeek-Nouwens 2012. High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma (58)	
6. Simon 1994. High Altitude Climate Therapy Reduces Peripheral Blood T Lymphocyte Activation, Eosinophilia, and Bronchial Obstruction in Children With House-Dust Mite Allergic Asthma (59)	