

Acetazolamida como tratamiento del mal agudo de montaña

Luciano Tapia^{a,b}, Sebastián Irrázaval^{b,c,*}

^a Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

^b Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile.

^c Departamento de Traumatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

*Autor corresponsal sirarraz@med.puc.cl

Citación Tapia L, Irrázaval S. Acetazolamide for the treatment of acute mountain sickness. *Medwave* 2019;19(11):e7736

Doi 10.5867/medwave.2019.11.7736

Fecha de envío 3/7/2019

Fecha de aceptación 1/10/2019

Fecha de publicación 9/12/2019

Origen Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

Tipo de revisión Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project

Declaración de conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Palabras clave altitude, acute mountain sickness, acetazolamide, Epistemonikos, GRADE

Resumen

Introducción

El mal agudo de montaña es la patología más prevalente relacionada con la exposición aguda a la altura, secundaria a los efectos de la hipoxia hipobárica en nuestro organismo. La acetazolamida se ha utilizado tradicionalmente para su prevención y tratamiento, sin embargo, aún existe controversia respecto al grado de utilidad que tiene este medicamento como monoterapia.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un meta análisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos una revisión sistemática que incluyó dos estudios primarios, ambos correspondientes a ensayos aleatorizados. Concluimos que no es posible establecer con claridad si el tratamiento con acetazolamida disminuye los síntomas del mal agudo de montaña ni si aumenta el riesgo de efectos adversos, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.

Problema

Cuando el organismo se expone a la hipoxia hipobárica aguda de la altura, elabora una serie de respuestas de adaptación. Sin embargo, cuando estas respuestas son insuficientes o anormales, se puede presentar un espectro de enfermedades de altura que incluyen principalmente el mal agudo de montaña, el edema pulmonar de altura y el edema cerebral de altura. De las tres patologías señaladas previamente, el mal agudo de montaña es la más frecuente, siendo sus síntomas principales: cefalea, fatiga, mareo, náuseas, vómitos, alteraciones del sueño y anorexia¹.

Para la prevención y tratamiento de este síndrome, se ha empleado una serie de medidas tanto no farmacológicas como farmacológicas. Una de ellas es la acetazolamida, que inhibe la enzima anhidrasa carbónica a nivel renal y provoca bicarbonaturia y acidosis

metabólica. Su efecto desencadena una hiperventilación y alcalosis respiratoria compensatorias, que promueven la respuesta fisiológica al estímulo hipóxico. A pesar de utilizarse tradicionalmente, aún existe controversia sobre la utilidad de la acetazolamida como tratamiento de la enfermedad aguda de montaña¹.

Mensajes clave

- No es posible establecer con claridad si el tratamiento con acetazolamida disminuye los síntomas del mal agudo de montaña ni si aumenta el riesgo de efectos adversos, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- Los desenlaces mortalidad y resolución de síntomas del mal agudo de montaña no fueron reportados.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos una revisión sistemática¹, que incluyó dos estudios primarios^{2,3}, ambos correspondientes a ensayos aleatorizados.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Ambos ensayos incluyeron pacientes con mal agudo de montaña, es decir, sujetos expuestos a grandes alturas, que presentaran síntomas de cefalea, fatiga, mareo, náuseas, vómitos, alteraciones del sueño y anorexia.</p> <p>Los pacientes incluidos fueron adultos, montañistas. En un ensayo² el 91% de los participantes fue de sexo masculino, mientras que en el otro no fue reportado³.</p> <p>Un ensayo² definió el síndrome según el AMS (Acute Mountain Sickness) Symptom Questionnaire, con puntaje mayor o igual a dos (con inicio de síntomas sobre 4200 msnm y máximo 24 horas antes de su inclusión) y excluyó a pacientes con uso previo de acetazolamida, diagnósticos confirmados de edema pulmonar o cerebral de altura y con comorbilidad severa.</p> <p>El otro ensayo³ incluyó a pacientes con un puntaje mayor o igual a tres en cuestionario autoadministrado de enfermedad aguda de montaña (18 preguntas y un puntaje máximo de 180) y excluyó a pacientes con comorbilidad severa, obesos y con aclimatación previa.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Ambos ensayos evaluaron uso de acetazolamida vía oral. Un ensayo² administró 250 mg a las 0 y 8 horas y el otro³ indicó 20 mg/kg al inicio y luego 500 mg al día por 5 días.</p> <p>Ambos ensayos compararon contra placebo.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los ensayos reportaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por la revisión sistemática de la siguiente manera:</p> <p>Desenlaces primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Resolución síntomas del mal agudo de montaña <p>Desenlaces secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción síntomas enfermedad aguda de la montaña, medido con AMS Symptom Questionnaire² y cuestionario autoadministrado³ • Efectos adversos <p>El seguimiento promedio de los ensayos fue 3 días, con un intervalo entre 24 horas² y 5 días³.</p>

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y analizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de acetazolamida como tratamiento del mal agudo de montaña está basada en dos ensayos aleatorizados que incluyeron 25 pacientes. Dos ensayos midieron el desenlace disminución de síntomas del mal agudo de montaña (25 pacientes)^{2,3}. Sólo un ensayo midió el desenlace efectos adversos, con resultados incompletos (12 pacientes)². Ningún ensayo midió los desenlaces mortalidad y resolución de síntomas del mal agudo de montaña.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- No es posible establecer con claridad si el tratamiento con acetazolamida disminuye los síntomas del mal agudo de montaña, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- No es posible establecer con claridad si el tratamiento con acetazolamida aumenta el riesgo de efectos adversos, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- No se encontraron estudios que evaluaran la reducción de mortalidad con el tratamiento con acetazolamida.
- No se encontraron estudios que evaluaran la resolución de síntomas del mal agudo de montaña con el tratamiento con acetazolamida.

Acetazolamida como tratamiento del mal agudo de montaña		
Pacientes	Pacientes con mal agudo de montaña	
Intervención	Acetazolamida	
Comparación	Placebo	
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)
Mejoría de síntomas del mal agudo de montaña	La escala de mejoría/disminución de síntomas fue en promedio 1,15 desviaciones estándar menor que el grupo sin acetazolamida.	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja
	DME: 1,15 unidades menor (Margen de error: 2,56 menor a 0,27 más alto)**	
Efectos adversos	El desenlace efectos adversos sólo fue reportado por un ensayo [2], que reporta cero efectos adversos en el grupo intervenido, mientras que el número de efectos adversos en el grupo control no es reportado.	⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja
Resolución de síntomas del mal agudo de montaña	El desenlace resolución de síntomas del mal agudo de montaña no fue medido o reportado.	--
Mortalidad	El desenlace mortalidad no fue medido o reportado.	--
<p>Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%). DME: Diferencia de medias estandarizada. GRADE: Grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> (ver más adelante).</p> <p>**La diferencia media estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas, siendo difícil su interpretación clínica. Comúnmente se acepta que valores cercanos a 0,2 tendrían poca relevancia clínica, valores de 0,5 tendrían relevancia moderada (se reconoce clínicamente) y valores superiores a 0,8 tendrían relevancia alta.</p> <p>¹ Se disminuyó dos niveles de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo serio, ya que ambos ensayos presentaron problemas con el ocultamiento de la secuencia de aleatorización, el enmascaramiento de participantes, el enmascaramiento de valoración de desenlaces y reporte selectivo. ² Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión de los resultados. En el caso del desenlace "mejoría de síntomas", cada extremo del intervalo de confianza conlleva a decisiones diferentes. En el desenlace "efectos adversos" se disminuyó la certeza de la evidencia debido al tamaño muestral utilizado (n=12).</p>		

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoF](#))

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

La evidencia presentada en este resumen se aplica a pacientes adultos con mal agudo de montaña.

Los pacientes incluidos en los ensayos fueron adultos de sexo masculino, sin embargo, es razonable extrapolar estos resultados a pacientes de sexo femenino.

La evidencia presentada en este resumen no debería extrapolarse a población pediátrica ni pacientes embarazadas, debidos a los distintos requerimientos y riesgos de estos grupos que no fueron evaluados en los ensayos incluidos.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces seleccionados son aquellos considerados críticos para la toma de decisión de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen, coincidiendo con la revisión sistemática identificada.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

No existe claridad respecto a la efectividad o seguridad de la acetazolamida como tratamiento del mal agudo de montaña porque la certeza de la evidencia es muy baja. Adicionalmente, no existe evidencia sobre el beneficio del tratamiento en la mortalidad y resolución de los síntomas de los pacientes con mal agudo de montaña, ya que estos no fueron evaluados.

En consideración de lo anterior, el balance entre beneficios y riesgos debería evaluarse de manera individualizada, teniendo en cuenta factores adicionales asociados a la experiencia y preferencias tanto de los pacientes como tratantes frente al uso de acetazolamida.

Consideraciones de recursos

No hay estudios que evalúen la costo-efectividad de la acetazolamida como tratamiento para el mal agudo de montaña. Sin embargo, aún cuando el valor económico de la acetazolamida no es elevado, no es posible realizar un adecuado balance costo/efectividad debido a que la certeza de la evidencia es muy baja.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Los viajeros y montañistas que se exponen a la altura son los principales afectados por el mal agudo de montaña, cuyos síntomas constituyen un importante impedimento para la realización de sus actividades recreativas y/o deportivas.

En este escenario, dada la incertidumbre existente sobre los beneficios y riesgos, los pacientes y tratantes podrían tanto inclinarse a favor de su uso como en contra. La decisión final debiera ser individualizada considerando los valores y preferencias de los pacientes y explicando la incertidumbre existente.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este resumen concuerdan con las de la revisión sistemática identificada¹.

Los resultados del resumen coinciden parcialmente con los de las guías de la International Society of Travel Medicine [4] y Wilderness Medical Society⁵ en las que se recomienda el uso de acetazolamida como alternativa de tratamiento del mal agudo de montaña, a pesar de la evidencia incierta y su muy bajo nivel de certeza de la evidencia.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

Es muy probable que investigaciones futuras modifiquen las conclusiones de este resumen, debido principalmente a la muy baja certeza de la evidencia con la que se cuenta y al bajo número de ensayos aleatorizados y pacientes evaluados.

No se encontraron ensayos o revisiones sistemáticas en curso sobre acetazolamida como tratamiento de la enfermedad aguda de la montaña en las plataformas PROSPERO ni en la International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta. Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones. El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Acetazolamida como tratamiento del mal agudo de montaña.](#)

Referencias

1. Simancas-Racines, Daniel, Arevalo-Rodriguez, Ingrid, Osorio, Dimelza, Franco, Juan VA, Xu, Yihan, Hidalgo, Ricardo. Interventions for treating acute high altitude illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;6:CD009567.
2. Grissom CK, Roach RC, Sarnquist FH, Hackett PH. Acetazolamide in the treatment of acute mountain sickness: clinical efficacy and effect on gas exchange. *Annals of internal medicine*. 1992;116(6):461-5.
3. Wright AD, Winterborn MH, Forster PJ, Delamere JP, Harrison GL, Bradwell AR. Carbonic anhydrase inhibition in the immediate therapy of acute mountain sickness. *Journal of Wilderness Medicine*. 1994;5(1):49-55.
4. Netzer N, Strohl K, Faulhaber M, Gatterer H, Burtscher M. Hypoxia-related altitude illnesses. *J Travel Med*. 2013 Jul-Aug;20(4):247-55.
5. Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, Schoene RB, Zafren K, Hackett PH; Wilderness Medical Society. Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2014 update. *Wilderness Environ Med*. 2014 Dec;25(4 Suppl):S4-14.

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos.

www.epistemonikos.org

Correspondencia a

Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.