

Ibuprofeno comparado con acetazolamida para prevención de mal agudo de montaña

Maximilian Schilling^{1,2}, Sebastián Irarrázaval^{2,3}

¹ Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

² Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

³ Departamento de Ortopedia y Traumatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

* Autor corresponsal sirarraz@med.puc.cl

Citación Schilling M., Irarrázaval S. Ibuprofeno comparado con acetazolamida para prevención de mal agudo de montaña. *Medwave* 2020;20(05):e7732

Doi 10.5867/medwave.2020.05.7732

Fecha de envío 17/10/2019

Fecha de aceptación 21/11/2019

Fecha de publicación 11/06/2020

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 Centro Evidencia UC Synthesis Project

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

Palabras clave Mal agudo de montaña, ibuprofeno, AINEs, acetazolamida, Epistemonikos, GRADE

Resumen

Introducción

El mal agudo de montaña es una condición frecuente en individuos sanos, sin aclimatación que se exponen a alturas desde 2500 metros sobre el nivel del mar. Clásicamente se ha utilizado acetazolamida para prevenirlo, pero en los últimos años ha surgido evidencia a favor de ibuprofeno. Sin embargo, no está claro cuál de estos tratamientos es más efectivo.

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 metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos dos revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron un estudio primario, el cual corresponde a un ensayo aleatorizado. Concluimos que no es posible establecer con claridad si ibuprofeno es mejor o peor que acetazolamida debido a que la certeza de evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.

Problema

El mal agudo de montaña o mal de altura es una condición que se puede presentar cuando un individuo asciende a más de 2500 metros sobre el nivel del mar, sin estar previamente aclimatado. Clásicamente se define según la presencia de cefalea acompañada de alguno de los siguientes síntomas: anorexia, náusea, insomnio, fatiga y mareo, pudiendo avanzar a formas más graves de la enfermedad como edema cerebral o edema pulmonar de altura^{1,2}

La acetazolamida ha sido la medida farmacológica más usada para su prevención. Esta 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. Sin embargo, la dosis mínima a utilizar¹ (desde 250 mg a 750 mg al día), sigue siendo controvertida.

Una alternativa terapéutica que ha surgido en el último tiempo debido a su alta disponibilidad y fácil acceso es el ibuprofeno, cuyo uso ha sido avalado por distintos estudios en materia de prevención³⁻⁶. Éste fármaco inhibe la síntesis de prostaglandinas que son las responsables de aumentar la permeabilidad microvascular a nivel cerebral como mecanismo fisiopatológico del mal agudo de montaña. Sin embargo, no está claro cuál de estos tratamientos es el más efectivo.

Mensajes clave

- No es posible establecer con claridad si ibuprofeno comparado con acetazolamida aumenta la incidencia del mal agudo de montaña, debido a que la certeza de evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos dos revisiones sistemáticas ^{1,2} que incluyeron un estudio primario ³ , el cual corresponde a un ensayo aleatorizado.
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	El ensayo incluyó pacientes sanos, entre 18 y 65 años, con riesgo de presentar mal agudo de montaña, sin previa aclimatación y excluyó a pacientes con uso previo de acetazolamida o analgésicos no esteroideos en los últimos tres días, con síntomas de mal agudo de montaña o infección ³ .
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	El ensayo dividió a los participantes en tres grupos: acetazolamida (75 mg cada 8 horas), ibuprofeno (600 mg cada 8 horas) y placebo. Los tres grupos tuvieron como cointervención un periodo de aclimatación previa de aproximadamente tres noches ³ .
Qué tipo de desenlaces midieron	El ensayo evaluó múltiples desenlaces, los que fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente manera: <ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de mal agudo de montaña. • Riesgo de edema pulmonar de altura. • Riesgo de edema cerebral de altura. • Eventos adversos. • Diferencias de puntuación de test diagnósticos. El seguimiento del ensayo fue de un día ³ .

* 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.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de ibuprofeno en prevención de mal agudo de montaña está basada en un ensayo aleatorizado que incluyó 343 pacientes, de los cuales 129 fueron aleatorizados a ibuprofeno, 125 a acetazolamida y 89 a placebo³.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- No es posible establecer con claridad si ibuprofeno comparado con acetazolamida aumenta la incidencia del mal agudo de montaña, debido a que la certeza de evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- El desenlace edema cerebral de altura no fue medido o reportado.
- El desenlace edema pulmonar de altura no fue medido o reportado.
- No es posible establecer con claridad si ibuprofeno comparado con acetazolamida tiene más efectos adversos, para prevenir mal agudo de montaña debido a que la certeza de evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.

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.

Ibuprofeno versus acetazolamida en mal agudo de montaña				
Pacientes	Pacientes en riesgo de mal agudo de montaña.			
Intervención	Ibuprofeno.			
Comparación	Acetazolamida.			
Desenlaces	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON acetazolamida	CON ibuprofeno		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mal agudo de montaña	144 por 1000	192 por 1000	RR 1,08 (0,88 a 1,33)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja
	Diferencia: 48 más (Margen de error: 45 menos a 223 más)			
Edema cerebral de altura	El desenlace edema cerebral de altura no fue medido o reportado.		--	--
Edema pulmonar de altura	El desenlace edema pulmonar de altura no fue medido o reportado.		--	--
Eventos adversos	El ensayo no identificó eventos adversos en ninguno de los dos grupos.			⊕○○○ ^{1,2} Muy baja

Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos CON acetazolamida están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON ibuprofeno (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que el ensayo³ presenta pérdidas del 22,7% de los pacientes y no está claro el sesgo de selección, de realización y detección.

² Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva una decisión muy diferente.

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

Estos resultados se aplican en pacientes sanos entre 18 y 65 años, con previa aclimatación de en promedio tres noches en altura.

Considerando el amplio uso de acetazolamida para prevención sin previa aclimatación, es razonable extrapolar estos resultados a esos pacientes.

No aplica para pacientes con contraindicación de uso de analgésicos no esteroideos como embarazadas y nefrópatas.

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 en general con los evaluados por las revisiones sistemáticas identificadas.

El principal desenlace seleccionado es la incidencia de mal agudo de montaña, considerando que dentro de sus manifestaciones más graves está el edema cerebral de altura y el edema pulmonar de altura, por lo que la incidencia de éste es crítica para la toma de decisión.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

Frente a la incertidumbre de si el ibuprofeno es mejor o peor, tanto en seguridad como en efectividad, que la acetazolamida para prevenir el mal agudo de montaña, los autores de este resumen concluyen que el uso de acetazolamida es preferible ya que es la medida farmacológica estándar en esta situación.

Consideraciones de recursos

Dado que el ibuprofeno es un tratamiento de mayor costo comparado con la acetazolamida, y que éste último es el tratamiento considerado de primera línea para la prevención del mal agudo de montaña, el balance costo-beneficio se inclinaría levemente a favor de la acetazolamida.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Tanto los pacientes como los tratantes podrían inclinarse a favor del uso de acetazolamida como primera línea preventiva del mal agudo de montaña. Sin embargo, alternativas no farmacológicas como la aclimatación^{1,7,8} podrían ganar relevancia considerando la incertidumbre existente.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones aquí presentadas coinciden en general con las de las revisiones sistemáticas identificadas^{1,2}.

Además, estos resultados coinciden con las guías internacionales de medicina de áreas remotas de la Wilderness Medical Society, que indican el uso de acetazolamida como primera línea de prevención del mal agudo de montaña^{7,8}.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

Es muy probable que las conclusiones presentadas en este resumen cambien frente a nueva evidencia, considerando la incertidumbre existente.

Identificamos un ensayo⁹ que no ha sido incluido por ninguna revisión sistemática. Presente en la guía Wilderness Medical Society Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness: 2019 Update⁹

No identificamos revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados en curso en PROSPERO y en International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud que compararan acetazolamida contra ibuprofeno.

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**: [Ibuprofeno versus acetazolamida en mal agudo de montaña](#).

Referencias

1. Nieto Estrada VH, Molano Franco D, Medina RD, Gonzalez Garay AG, Martí-Carvajal AJ, Arevalo-Rodríguez I. Interventions for preventing high altitude illness: Part 1. Commonly-used classes of drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 27;6:CD009761. doi: 10.1002/14651858.CD009761.pub2. Review. PubMed PMID: 28653390; PubMed Central PMCID: PMC6481751.
2. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Pharmacological interventions for preventing acute mountain sickness: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Ann Med*. 2018 Mar;50(2):147-155. doi: 10.1080/07853890.2017.1407034. Epub 2017 Nov 23. PubMed PMID: 29166795.
3. Gertsch JH, Lipman GS, Holck PS, Merritt A, Mulcahy A, Fisher RS, Basnyat B, Allison E, Hanzelka K, Hazan A, Meyers Z, Odegaard J, Pook B, Thompson M, Slomovic B, Wahlberg H, Wilshaw V, Weiss EA, Zafren K. Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of acetazolamide versus ibuprofen for prophylaxis against high altitude headache: the Headache Evaluation at Altitude Trial (HEAT). *Wilderness Environ Med*. 2010 Sep;21(3):236-43. doi: 10.1016/j.wem.2012.08.001. Epub 2012 Oct 24. PubMed PMID: 23098412.

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/med-wave.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

5. Lipman GS, Kanaan NC, Holck PS, Constance BB, Gertsch JH; PAINS Group. Ibuprofen prevents altitude illness: a randomized controlled trial for prevention of altitude illness with nonsteroidal anti-inflammatories. *Ann Emerg Med*. 2012 Jun;59(6):484-90. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.01.019. Epub 2012 Mar 21. PubMed PMID: 22440488.
6. Kanaan NC, Peterson AL, Pun M, Holck PS, Starling J, Basyal B, Freeman TF, Gehner JR, Keyes L, Levin DR, O'Leary CJ, Stuart KE, Thapa GB, Tiwari A, Velgersdyk JL, Zafren K, Basnyat B. Prophylac-

tic Acetaminophen or Ibuprofen Results in Equivalent Acute Mountain Sickness Incidence at High Altitude: A Prospective Randomized Trial. *Wilderness Environ Med.* 2017 Jun;28(2):72-78. doi:

7. Luks AM, Auerbach PS, Freer L, Grissom CK, Keyes LE, McIntosh SE, Rodway GW, Schoene RB, Zafren K, Hackett PH. Wilderness Medical Society Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness: 2019 Update. *Wilderness Environ Med.* 2019 Jun 24. pii: S1080-6032(19)30090-0. doi: 10.1016/j.wem.2019.04.006. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31248818.
8. 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. doi: 10.1016/j.wem.2014.06.017. PubMed PMID: 25498261.
9. Burns P, Lipman GS, Warner K, Jurkiewicz C, Phillips C, Sanders L, Soto M, Hackett P. Altitude Sickness Prevention with Ibuprofen Relative to Acetazolamide. *Am J Med.* 2019 eb;132(2):247-251. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.10.021. Epub 2018 Nov 10. PubMed PMID: 30419226.

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.