

Mal agudo de montaña: pasado, presente y futuro

Acute mountain sickness: past, present and future

Fernando A. Moraga Cordero

MORAGA, F. A. Mal agudo de montaña: pasado, presente y futuro. *J. health med. sci.*, 6(1):9-16, 2020.

RESUMEN: Evidencias en textos históricos Chinos de los años 403 AC y de la Conquista Española en 1590, muestran de las condiciones singulares que afectaban tanto a hombres como a animales al ascender por sectores montañosos por sobre 4000 m., y que ahora reconocemos como mal agudo de montaña. Ya desde el siglo XIX, se ha reconocido que es la falta de oxígeno (hipoxia) el factor determinante de la respuesta aclimatoria como de la desaclimatización a la hipoxia de altura. El objetivo de la actual revisión fue una puesta al día de definiciones, factores que inciden en una mayor incidencia de mal agudo de montaña, mecanismo fisiológico propuesto, el desarrollo de estrategias farmacológicas para la prevención y/o tratamiento y por último, se ha revisado respecto de las distintas estrategias que se han desarrollado para la evaluación de la susceptibilidad individual, conocido comúnmente como test de hipoxia.

PALABRAS CLAVE: mal agudo de montaña, hipoxia, susceptibilidad individual.

INTRODUCCIÓN

El mal agudo de montaña (MAM), es una condición que seguramente ha sido vivida por miles o millones de personas antes de que alguien lo dejara inscrito en algún documento. Sin embargo, es sorprendente encontrar en algunos pequeños párrafos en donde se describe acerca de éste mal. Es así como, uno de los escritos más antiguos que se conocen se remonta a los años 403 AC. En donde, Fa Hsien, un monje Chino, que viaja entre Kashmira y Afganistán, mientras ascendían por un paso por las montañas, describió como un acompañante Hui Jiao, botaba espuma por la boca para posteriormente morir (actualmente, esto sería descrito como un caso de edema pulmonar) (Gilbert, 1983a).

En otros antecedentes escritos, que es reconocido como el primer reporte del MAM, aquel que fue originado en China hacia el año 32 AC, por un alto oficial del gobierno (Too Kin). El hecho ocurrió en una delegación que se trasladaba de China a Afganistán, por el sector conocido como de las montañas del gran dolor de cabeza, en donde,..." la cara de los hombres se vuelven blanca, la cabeza duele y el vómito se hace presente. Esta característica también es observada en animales..." (Gilbert, 1983a). El

segundo reporte del MAM fue descrito por el padre José de Acosta, mientras cruzaba por los Andes en el Perú (Pariacaca) cerca de 4800 m, describió la respuesta característica en humanos y animales debido a lo delgado del aire (Gilbert, 1983b).

Lo que describió Fa Hsien, Too Kin y el padre José de Acosta, muestra la claridad de los observadores al reconocer que los malestares se asociaban la altura, pero sin saber que causaba este mal. Debido a que la naturaleza de la atmósfera no se conoció hasta mediados del siglo XVII. En donde, Torricelli demostró que la atmósfera podía tener peso y que la presión disminuía con el ascenso a la altura (Gilbert, 1983b). En el siglo XVIII, las personas escalaban las montañas por placer (al igual que hoy), y los médicos de esa era comenzaron a definir clínicamente el efecto fisiológico de la menor presión atmosférica. Así Horace-Bénédict de Saussure como era afectada la respiración y los latidos por la altura. En los años 1878-1888, Paul Bert y Angelo Mosso, estudiaron el efecto de las grandes alturas, en la respuesta hematológica y las respiraciones periódicas, respectivamente. Definiendo de éste modo el efecto de las grandes alturas era reducir la

cantidad de oxígeno (hipoxia) en el aire. Siendo éste el responsable de provocar el MAM.

Sin embargo, no fue hasta 1913, en donde Ravenhill en su experiencia médica en la compañía minera Doña Inés de Collahuasi “La Poderosa”, donde, clasificó el MAM como “puna normal”, “puna cardiaca” y “puna nerviosa”. Lo que actualmente conocemos como MAM agudo (benigno), edema agudo del pulmón y edema cerebral, respectivamente (Dickinson, 1982).

DESARROLLO

El MAM es un síndrome de síntomas cerebrales no específico. El consenso de Lake Louise definió MAM como la presencia de dolor de cabeza en personas no aclimatadas que recientemente hayan arribado a altura por sobre los 2500 m., más la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: gastrointestinales (anorexia, náuseas o vómito), insomnio, mareo, lasitud o fatiga. Por lo general, rara vez se describe MAM a alturas inferiores a 2000 m. Los síntomas se desarrollan entre las 6-10 hrs de llegado a la altura (en algunos casos puede observarse a la hora). Los síntomas tienden a ser mayores después de la primera noche en la altura, pero desaparecen en los próximos 24-48 hrs si es que la persona no continúa ascendiendo (Roach *et al.*, 2018). En esta última revisión de Roach *et al.*, el insomnio fue retirado de la encuesta de Lake-Louise, dado que éste no correspondía a un trastorno cerebral no específico, además que no permitía evaluar adecuadamente a personas que hacen ascenso, sin quedarse a dormir en esa noche.

El MAM afecta entre el 22 a 53% de los viajeros que se exponen a alturas que van desde los 1800 a 4250 m, observándose una mayor incidencia a mayores altitudes alcanzadas. Los principales factores de riesgos asociados con el MAM son la altura alcanzada, la velocidad de ascenso y la experiencia previa (Hackett & Roach, 2001).

El diagnóstico de severidad del MAM se establece mediante el uso del cuestionario de Lake Louise. Dicho cuestionario evalúa 5 criterios los cuales se puntualizan 0 a 3, de manera que la suma de cada uno de estos criterios que puntualice un valor igual o superior a 3 se considerará que tiene MAM (Vargas *et al.*, 2001; Moraga *et al.*, 2002; Moraga *et al.*, 2007).

Si se correlaciona el MAM con la altura, uno puede observar que esta presenta una tendencia exponencial, corroborando la estrecha relación que tiene la incidencia del MAM y la altura alcanzada. Esta tendencia exponencial descrita previamente ha sido confeccionada en una gama variada de sujetos (edad, experiencias previa, tipos de ascenso, hombres, mujeres, escaladores, trekking, turistas etc), un estudio realizado por Moraga *et al.* (2008) evaluó la incidencia del MAM, en una población del mismo corte etario, sin experiencia previa a la altura, compuesto por estudiantes universitario sanos, los cuales, fueron sometidos a exposición escalonada a la altura, evidenciando una tendencia exponencial. Además, puede evidenciarse que la incidencia del MAM aparece desde una altura de 1000 m (Honigman *et al.*, 1993).

Factores que inciden en el MAM

Personas por sobre los 50 años serían menos susceptibles de sufrir MAM que personas menores (Hackett & Roach). Tal como lo evidencia el estudio de Honigman en donde se describe que personas mayores presentan una menor incidencia del MAM. Sin embargo, se plantea que personas por sobre los 60 años la capacidad de respuesta fisiológica se reduce con la edad. Pero hasta la fecha, no existen suficientes estudios como para asegurar el ascenso libre en personas de avanzada edad. Sugiriendo el autor que dichas personas deben tener períodos más prolongados de aclimatación si es que van a seguir en ascenso. Este punto es importante de ser revisado por institución de gobiernos relacionada con el turismo, centro de salud e isapres, dada la tendencia e movilizar a personas de la tercera edad a conocer distintas partes del territorio nacional.

En niños, los resultados son controversiales, dado que una serie de estudios evidencian que los niños <5 años presentarían una incidencia del MAM similar a la reportada en adultos para la misma altura. Esta evidencia se corrobora con antecedentes fisiológicos, los cuales no se asocian con el MAM (Yaron *et al.*, 2003). Por el contrario, se ha demostrado que niños <5 años, presentan una incidencia >90% asociada a frecuencia cardíaca elevada y baja saturación arterial de oxígeno (Moraga *et al.*, 2002; Moraga *et al.*, 2008). Estas diferencias pueden ser explicadas, en parte, por uno de los factores que reduce la incidencia del MAM que es la residencia por sobre los 1000 m (Honigman *et al.*), dado que los niños estudiados por Yaron *et al.*

(1998, 2002) todos nacieron en Denver (1600 m) y fueron trasladados a Leadville a 3100 m.

La obesidad es otro de los factores de riesgo que se encuentra en discusión, dado que una serie de estudios realizado por Hirata *et al.* (1989), Kayser (1991), Honigman *et al.* (1993), evidencian que sujetos con índice de masa corporal (IMC)>24 que se exponen a alturas variadas 4000 m, 5400 m y <3000 m, respectivamente, presentan mayor incidencia del MAM. En cambio, Schneider *et al.* (2002) reporta que la obesidad no es un factor de riesgo. Por otro lado, Ri-Li *et al.* (2003) en un estudio en cámara hipobárica con exposición de 24 hrs a altura simulada de 3658 m, reporto que sujetos con un IMC promedio 36.9 ± 4.6 , presentaron una alta incidencia del MAM a las 24 hrs de exposición, asociado con baja saturación arterial durante el sueño. Al respecto, hay que tener presente que la población sudamericana la distribución corporal no es como la caucásica, de manera que un IMC>24 para nuestra población no necesariamente representa una condición de obesidad. Esto no quiere decir que no exista el riesgo inherente en personas con IMC>30, debido a la hipoventilación relativa que ellos presentarían. La hipoventilación relativa, debida a una menor distensibilidad mecánica originada por el aumento de capa grasa torácico y abdominal, lo cual disminuye la capacidad ventilatoria de los sujetos obesos (Luks & Swenson, 2007). Aspecto que es relevante y determinan de la hipertensión pulmonar por hipoxia alveolar en sujeto obesos a nivel del mar. Esto no significa que tengan una respuesta ventilatoria a la hipoxia deprimida, ya que por lo general esta es normal. Por lo tanto, la obesidad asociada a factores de cómo síndrome metabólica, resistencia a la insulina, trastornos del sueño (roncadores), aumenta el riesgo cardiovascular dramáticamente. Al respecto, en un estudio en sujetos obesos residentes a 2240 m, presentan hipertensión pulmonar, el autor sugiere que la combinación de obesidad y altura favorece el desarrollo de hipertensión pulmonar arterial (Lupi-Herrera *et al.*, 1980). Por lo tanto, este aspecto debe ser estudiado por los servicios públicos, estatales y privados que mantengan trabajadores con sobrepeso y en alturas por sobre los 2000 m.

El hábito de fumar, tampoco sería un factor de riesgo de sufrir MAM (Kayser, 1991; Honigman, 1993; Schneider *et al.*, 2002). Sin embargo, la presencia de enfermedades pulmonares crónicas tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), presentan una correlación negativa la expectativa de vida en la altura (Coté *et al.*, 1993). Es más, este

estudio correlacionó la residencia en altura contra el número de cajetilla de cigarro consumido describiendo que tasa de mortalidad aumenta 1/10000 por cada 98 m que se asciende a la altura. Con estos resultados el autor sugiere como recomendación bajar a personas fumadoras (EPOC) que vivan en la altura. Al respecto, se describe que sujetos EPOC a altura de 2400m, se observa una reducción significativa en la oxigenación sistémica al caminar (Luks & Swenson).

Mecanismo del MAM

Cientos de estudios han sido realizados en los últimos años, los cuales han examinado la contribución de la ventilación, el intercambio gaseoso y el balance de líquidos como explicación de la patología del MAM. Desafortunadamente, esta aproximación falló en lograr un sustancial incremento en el conocimiento de esta patología. Sin embargo, una de las características comunes que presenta el MAM es que son de origen neurológicos y que estos son la antesala para el edema cerebral de altura. Y que en los últimos años este ha podido ser reconocido como un edema de origen vasogénico, asignado un rol a una inestabilidad en la barrera hematocefálica y el aumento en la permeabilidad en el MAM (Roach & Hackett, 2001).

El mecanismo propuesto del MAM, aún no está claro del todo. Pero se plantea que, la hipoxia es el factor común en el desarrollo del MAM para todas las personas que asciende a la altura. La hipoxia induce vasodilatación cerebral mediada por óxido nítrico (NO) o prostaglandinas, los cuales producen el edema vasogénico en la circulación cerebral resultando en el dolor de cabeza (Hackett & Roach). El dolor de cabeza en sí pueda causar los otros síntomas tales como: náusea, vómito, fatiga y pérdida del apetito los cuales en suma constituyen el MAM. Distintos tipos de estudios han demostrado que el NO puede jugar un rol en la patogénesis del MAM (Roach & Hackett) dada que este media la vasodilatación cerebral inducida por hipoxia en humanos. Más aún, una distribución regional del gasto cardíaco tiende a incrementar el flujo sanguíneo cerebral el cual están al menos en parte mediado por un incremento en la producción local de NO durante la exposición a la hipoxia (Van Mil *et al.*, 2002). Estudios bloqueando la producción de NO, mediante el uso de un antagonista competitivo de la enzima que lo produce óxido nítrico sintasa (NOS), demostró un incremento en la resistencia en la vasculatura cerebral, sugiriendo un importante

rol en la producción de NO. Además, se ha descrito que NO puede incrementar la permeabilidad en la barrera hematoencefálica (Van Mil *et al.*). Es más, estudios con suplementación con L-arginina (sustrato de la ON) incrementa la producción de ON y el factor de crecimiento vascular, sin presentar efectos beneficiosos en la prevención del MAM (Schilling *et al.*, 1999). En resumen, estos resultados podrían explicar una componente hemodinámica mediada por NO en la generación del dolor de cabeza durante el MAM.

Tratamiento Farmacológico

Cloruro de amonio, en 1932 durante el exitoso ascenso al monte Kamet (7760 m) (Wright *et al.*, 2008), los autores reportaron algún beneficio por usar cloruro de amonio en dosis de 0,45 g cada 8 hrs. Posteriormente, Barcroft, en hipoxia hipobárica evaluó el efecto de dosis mayores (10 g/día antes de ascender y 5 g al día siguiente) sugiriendo algún efecto beneficioso reduciendo la frecuencia cardíaca, ligera acidosis y aumento en la capacidad física. Sin embargo, las desventajas estaban asociadas a irritación gástrica vía administración oral.

1. Inhibidores de anhidrasa carbónica

a) Acetazolamida: Ha sido usada como el "gold standard" en el tratamiento y prevención de los síntomas e malestar en las grandes alturas. La acetazolamida es un diurético que inhibe la anhidrasa carbónica, produciendo un incremento en la excreción renal de bicarbonato y potasio (Swenson *et al.*, 1991). Por lo tanto, el objetivo del tratamiento es inducir una acidosis metabólica de manera de poder mantener la hiperventilación en la altura y mejorar la oxigenación sistémica y disminuir los síntomas del MAM (Swenson *et al.*). En el pasado, grandes dosis fueron administradas (1-2 g/día) con el objetivo de prevenir los síntomas del MAM. Sin embargo, a la fecha dosis de 250 mg/12 h o 125 mg/ 8 h se ha encontrado que son suficientes para reducir los síntomas del MAM (Hackett & Roach; Serra *et al.*, 2001).

De acuerdo a lo previamente descrito, el efecto de Acetazolamida es un incremento de la ventilación producida por una acidosis metabólica (Swenson *et al.*). Sin embargo, estudios en humanos se determinó el efecto de la administración aguda de acetazolamida (1 g ev o do) produce un incremento entre un 20-30% en el flujo sanguíneo cerebral (Bailey *et al.*, 2001, Friberg *et al.*, 1990). Más aún, se evidenció

que el tratamiento prolongado con acetazolamida, el aumento del flujo sanguíneo cerebral se mantiene solo por 2 horas y después disminuye (Friberg *et al.*). Este aumento en el flujo sanguíneo cerebral no es mediado por NO, dado que el bloqueo de la enzima, no tiene efecto en la modificación del flujo sanguíneo ni en la resistencia cerebral (Kiss *et al.*, 1999). En resumen, el incremento en la perfusión cerebral y la ventilación, con una mayor oxigenación sistémica podría reducir la hipoxia cerebral. De esta forma, reduciría la producción de radicales libres de esta forma reducir los síntomas asociados al MAM (Luks *et al.*, 2019)

b) Metazolamida: es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, difunde rápidamente al interior de los tejidos. La dosis de 150 mg/día es igualmente efectiva en la prevención del MAM con menos parestesia. Su rápida acción puede ser beneficiosa como terapia de rescate, pero no se observan diferencias al ser comparada con Acetazolamida (Wright *et al.*, 2008)

2. Esteroides

a) Glucocorticoides: El mecanismo de acción de glucocorticoides es ampliamente especulativo, pero se asocia a cambios en la permeabilidad y la liberación de citoquinas. La dosis de dexametasona de 8 mg/día, ha sido usada en la prevención del MAM. En cambio, dosis menores han demostrado ser inefectiva (Dumont *et al.*, 2000).

b) Medroxiprogesterona: Es conocido el efecto de progesterona en la estimulación de la respiración como fue demostrado después del tratamiento con 60 mg/día administrado profilácticamente, en donde se pudo observar un mejoramiento en la oxigenación sin una reducción significativa en los síntomas del MAM (Wright *et al.*).

3. Antioxidantes

Un serie de estudios han asociado el rol de los radicales libres en la manifestación del MAM o el edema cerebral de altura (Mansoor *et al.*, 2005; Heo *et al.*, 2005; Bailey *et al.*, 2004). Sin embargo, un estudio desarrollado por Bailey *et al.* (2006) en humanos expuestos a hipoxia de 12% (cerca de 4600 m) por 18 h demuestra un incremento en el volumen cerebral independiente de estrés oxidativo, disfunción de barrera hematoencefálica, aumento en la presión lumbar o daño vascular. Estos resultados sugieren que los radicales libres no juegan un rol importante en el edema vasogénico, ni en el dolor de cabeza de altura. Esta

conclusión se contradice con dos estudios previos reportados por el mismo autor (Bailey *et al.*, 2004, Bailey *et al.*, 2006). Esta aparente discrepancia se puede explicar, por que los individuos en estos estudios incluyo actividad física y cambio en la velocidad de ascenso, estos dos factores son importantes estímulos prooxidantes. A gran altura y ejercicio, el tejido esquelético es más susceptible a daño oxidativo y puede favorecer la formación de radicales libres. Por esta razón, el tratamiento con el uso de antioxidantes ha mostrado resultados contradictorios en la prevención del MAM.

Por otro lado, el artículo Ginkgo biloba tiene un potente efecto antioxidante además induce vasodilatación arterial, sugiriendo una relación con NO, presentando un destacado potencial en la disminución de trastornos hemodinámicas disminuyendo los radicales libres producidos por hipoxia (Kleijnen & Knipschild, 1992; Marcocci *et al.*, 1994). Además, estudios en ratas expuesta a hipoxia en cámara hipobárica el tratamiento con Ginkgo biloba redujo la aparición de edema pulmonar (Jowers *et al.*, 2004). Sin embargo, pocos estudios han sido realizado en humanos, con el objetivos de evaluar el rol profilácticos de Ginkgo biloba en la prevención del MAM. Al respecto, el primer estudio, fue aportado por Roncin *et al.* (1996), en escaladores a 5400 m recibió Ginkgo biloba sin evidenciar síntomas del MAM cerebral y sólo presentó un 13,6% del MAM respiratorio.

Otro estudio evaluó el efecto del ascenso rápido a 4205 m en personas que recibieron un tratamiento de Ginkgo biloba (180mg/día) 24 h antes de ascender describiéndose una reducción en MAM (Gertsch *et al.*, 2002; Gertsch *et al.* 2004; Chow *et al.*, 2005). Por otro lado, estudios controversiales sugieren que Ginkgo biloba no tiene efecto en la prevención del MAM en trekking que ascienden de 4280 a 4928 m (Gertsch *et al.* 2004). Esto se puede explicar debido a que los participantes iniciaron su tratamiento a 4280 m después de un ascenso a 4280m. De acuerdo, a lo indicado previamente la velocidad de ascenso y el esfuerzo físico aumenta la incidencia del MAM. Estos resultados sugieren que el tratamiento con Ginkgo biloba requiere de un pre-tratamiento antes del ascenso. Al respecto, Moraga *et al.*, 2007, reportó evidencias que apoyan el uso de Ginkgo biloba (80 mg/12 hrs) 24 hrs antes de ascender y su mantención durante los siguientes 3 días es suficiente para reducir la incidencia del MAM en personas sin experiencia previa a la altura.

4. Diuréticos

Furosemida: El uso de furosemida en la prevención del MAM ha estado sujeto a muchas controversias debido principalmente a los diseños metodológicos que se han empleado en los estudios (revisar Hultgren 1995). Con todo a la fecha furosemida debe considerarse como una droga peligrosa para el uso en la gran altura por su capacidad de reducir el volumen sanguíneo y nunca ser indicada para el tratamiento de edema agudo del pulmón (Hultgren 1995, Wright *et al.*).

5. Sedantes

Una de las mayores características de los trastornos asociados con la exposición a la altura es la mala calidad del sueño (fragmentación del sueño, mayor sueño superficial, disminución de las onda lentas y sueño REM), además, de trastornos respiratorios tales como respiraciones periódicas con apneas y baja saturación de oxígenos arterial. El uso de hipnóticos han sido estudiados en expedición a grandes altitudes, para el tratamiento de los trastornos del sueño en altura, tales como benzodiazepinas (loprazolam 1mg) y temazepam (10 mg) indicando, una mejoría en la calidad del sueño sin observarse un empeoramiento en la ventilación y oxigenación (Dubowitz *et al.*, 1996; Nickol *et al.*, 2006). Por otro lado, estudios sugieren que el uso de benzodiazepinas en dosis menores mejores resultados son observados (Wright *et al.*). Estudios, de hipoxia simulada en cámara hipobárica, el uso de Zolpidem (10 mg) o Zaleplon (10 mg), no benzodiazepínico, ha demostrado efecto positivos en la calidad del sueño, sin empeoramiento en la ventilación o efecto cognitivos en la mañana siguiente. En un estudio de campo (3613 m), dio Zolpidem y Zaleplon, en las mismas dosis, mostrando un efecto positivo en la calidad de sueño sin efectos adversos en la ventilación (Beaumont *et al.*, 1996; 2004; 2007). En general, se plantea cuidado con el uso de este tipo de tratamiento por el resguardo de la depresión respiratoria.

6. Otros

Nuevos protocolos han sido ensayados, desde tratamientos folklóricos basados en las evidencias que describen lo lugareños, que sugieren un efecto beneficioso en la reducción de los síntomas del MAM. Así, el té de Chachacoma (Senecio graveolans) es usado de manera común por agencias de turismo que dan a sus clientes esta infusión, a la cual se le han descrito efecto hipotensores, los cuales podrían explicar su efecto beneficioso. Sin embargo, en un estudio se comparó el efecto de la administración de

te de Chachacoma en la reducción del MAM en una población de 20 voluntarios que ascendió a Colchane (4000 m) sin antecedentes de exposición previa a la altura, evidenciando que dichos sujetos presentaron la misma incidencia de 55% (Serra *et al.*) observada a similar altura (Moraga *et al.*, 2007). Otra evidencia es el masticar hoja de Coca, en la reducción del de los síntomas del MAM (Galarza *et al.*, 1997), sin embargo, no existen estudios que revelen un efecto beneficioso a nivel fisiológico, sino que más bien su efecto sería a nivel de disminuir el cansancio (Bauer, 2019).

Predicción de susceptibilidad del MAM

Uno de los grandes desafíos para los que trabajan y estudian la aclimatación a la altura son la determinación de la susceptibilidad, la predictibilidad y la reducción en la aparición de la misma.

Desde los estudios de Paul Bert en 1878 a los estudios de Barcroft (1920), se ha reconocido que la menor disponibilidad de oxígeno es el estímulo principal en el proceso de adaptación del organismo a la hipoxia (Moraga *et al.*, 2008) y/o de sus procesos de desadaptación (edema pulmonar, cerebral, mal de montaña crónico, hipertensión pulmonar, etc. (Jiménez, 2015). Ésta disminución en la oxigenación de la sangre, es sensada por quimiorreceptores, los cuales, estimulan el aumento en la ventilación, en donde, el objetivo final de esta, es mejorar la oxigenación en la sangre arterial a expensas de una disminución en la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial. Rebuck y Campbell (1974) desarrollaron un test de hipoxia con un alcance clínico para diagnóstico en paciente con trastorno en el control respiratorio. Este test de hipoxia, permitió un avance significativo en la comprensión en los mecanismos intrínsecos, implicados en el control de la respiración mediada por hipoxia en las personas, dado que permite evaluar la respuesta ventilatoria a la hipoxia en condiciones controladas.

A la fecha, se han realizado una serie de esfuerzos para el desarrollo de un método o protocolo para evaluar fisiológicamente o molecularmente, la susceptibilidad de desarrollar el MAM (Savourey *et al.*, 2007; Burtscher *et al.*, 2004; Rathat *et al.*, 1992; MacInnis *et al.*, 2015) de donde, se desprende que estudios moleculares no son la respuesta a este tipo de trastorno (MacInnis *et al.*). Teniendo en consideración, que el factor determinante en la aparición del MAM es la menor disponibilidad de oxígeno. Por lo tanto, una buena

respuesta adaptativa a la hipoxia de altura, va a estar dada por una adecuada respuesta ventilatoria a la hipoxia. Debido a que una menor respuesta ventilatoria a la hipoxia está estrechamente relacionada con la reducción en la oxigenación sanguínea, tanto en reposo como en ejercicio y, por lo tanto, la base de su predictibilidad (Burtscher *et al.*, 2004; Richalet *et al.*, 2012 a; 2012b; 2012c). Lo cual, incide directamente en la severidad de la respuesta de la persona en la exposición a la hipoxia de altura (riesgo). Convirtiéndose, la menor respuesta ventilatoria a la hipoxia o la menor oxigenación, en un biomarcador de riesgo fisiológico de desarrollar MAM o sus formas más severas tales como edema cerebral producido por altura y edema pulmonar de altitud (Matsuzawa *et al.*, 1998; Milledge *et al.*, 1991; Selland *et al.*, 1993; Hohenhaus *et al.*, 1995; Rathat *et al.*; Bärtsch *et al.*, 2002; Burtscher *et al.*, 2004; 2008; Richalet *et al.*, 2012a; 2012b; 2012c; Canoui-Poitaine *et al.*, 2014; Leichtfried *et al.*, 2016).

CONCLUSIÓN

Es un hecho de la causa, que la población humana, seguirá subiendo a la altitud, ya sea por motivaciones deportivas, control de fronteras, laborales, religiosas y/o espirituales. Esto es una realidad, lo cual, nos confiere una responsabilidad de estar informados de los riesgos de la exposición de las personas a altitudes, así como de las estrategias terapéuticas existentes y/o preventivas mediante la evaluación de la susceptibilidad individual.

MORAGA, F. A. Acute mountain sickness: past, present and future. *J. health med. sci.*, 6(1):9-16, 2020.

ABSTRACT: Some Chinese historical text from 403 BC and the Spanish Conquest in 1590 indicates unique conditions that affected both men and animals when climbing mountainous areas over 4000 m. and that is currently known as Acute Mountain Sickness (MAM). Since the XIX century, the lack of oxygen (hypoxia), has been recognized as the main factor of the acclimatization and declimatization to the high altitude hypoxia. The aim of the current revision is an update of definitions, factors that contribute the Acute Mountain Sickness, the proposed physiological mechanism, the development of pharmacological strategies for the prevention and/or treatment, and finally, we reviewed the different strategies developed for the individual susceptibility assessment, generally known as hypoxia test.

KEY WORDS: acute mountain sickness, hypoxia, individual susceptibility.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bailey, D. M.; Davies, B. & Young, I. S. Intermittent hypoxic training: implications for lipid peroxidation induced by acute normoxic exercise in active men. *Clin. Sci. (Lond)*, 101(5): 465-75, 2001.
- Bailey, D. M.; Kleger, G. R.; Holzgraefe, M.; Ballner, P. E. & Bärtsch, P. Pathophysiological significance of peroxidative stress, neuronal damage, and membrane permeability in acute mountain sickness. *J. Appl. Physiol.*, 96(4):1459-63, 2004.
- Bailey, D. A.; Roukens, R.; Knauth, M.; Kallenberg, K.; Christ, S.; Mohr, A.; Genius, J.; Stoch-Hagenlocher, B.; Meisel, F.; McEneny, J.; Young, I. S.; Steiner, T.; Hess, K. & Bärtsch, P. Free radical-mediated damage to barrier function is not associated with altered brain morphology in high-altitude headache. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 26(1):99-111, 2006.
- Bauer, I. Travel medicine, coca and cocaine: demystifying and rehabilitating Erythroxylum—a comprehensive review. *Trop. Dis. Travel. Med. Vaccines*, 5(20), 2019.
- Beaumont, M.; Goldenberg, F.; Lejeune, D.; Marotte, H.; Harf, A. & Lofaso F. Effect of zolpidem on sleep and ventilatory patterns at simulated altitude of 4,000 meters. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 153(6 Pt 1):1864-9, 1996.
- Beaumont, M.; Batéjat, D.; Coste, O.; Van Beers, P.; Colas, A.; Clère, J. M. & Piérard, C. Effects of zolpidem and zaleplon on sleep, respiratory patterns and performance at a simulated altitude of 4,000 m. *Neuropsychobiology*, 49(3):154-62, 2004.
- Beaumont, M.; Batéjat, D.; Piérard, C.; Van Beers, P.; Philippe, M.; Léger, D.; Savourey, G. & Jouanin, J. C. Zaleplon and zolpidem objectively alleviate sleep disturbances in mountaineers at a 3,613 meter altitude. *Sleep*, 30(11):1527-33, 2007.
- Burtscher, M.; Flatz, M. & Faulhaber, M. Prediction of susceptibility to acute mountain sickness by SaO₂ values during short-term exposure to hypoxia. *High Alt. Med. Biol.* 5(3):335-40, 2004.
- Burtscher, M.; Szubski, C. & Faulhaber, M. Prediction of the susceptibility to AMS in simulated altitude. *Sleep Breath*, 12(2):103–8, 2008.
- Canoui-Poitrine, F.; Veerabudum, K.; Larmignat, P.; Letournel, M.; Catuji-Garin, S. & Rochalet, J. P. Risk Prediction score for severe high altitude illness: a cohort study. *PLoS One*, 9(7):e100642, 2014.
- Chow, T.; Browne, V.; Heileson, H. K.; Wallace, F.; Anholm, J. & Green, S. M. Ginkgo biloba and acetazolamide prophylaxis for acute mountain sickness: a randomized, placebo-placebo trial. *Arch. Intern. Med.*, 165(3):296-301, 2005.
- Coté, T. R. ; Stroup, D. F. ; Dwyer, D. M. ; Horan, J. M. & Peterson, D. E. Chronic obstructive Pulmonary disease mortality. *A role for altitude. Chest*, 103(4):1194-7, 1993.
- Dickinson, J. G. Terminology and classification of acute mountain sickness. *Br. Med. J. (Clin Res Ed)* 285(6343):720-721, 1982.
- Dubowitz, G. Effect of temazepam on oxygen saturation and sleep quality at high altitude: randomised placebo controlled crossover trial. *BMJ* 316(7131):587-9, 1996.
- Friberg, L.; Kastrup, J.; Rizzi, D.; Jensen, J. B. & Lassen, N. A. Cerebral blood flow and end-tidal PCO₂ during prolonged acetazolamide treatment in humans. *Am. J. Physiol.*, 258(4):H954-H959, 1990.
- Galarza, M.; Peñalosa, R.; Echara, L.; Aguilar, M.; Spielvoguel, H. & Sauvain, M. Efectos del acullico de coca en la prueba de tolerancia a la glucosa. *Medicina*, 57:261-4, 1997.
- Ri-Li, G.; Chase, P. J.; Witkowski, S.; Wyrick, B. L.; Stone, J. A.; Levine, B. D. & Babb, T. G. Obesity: Association with acute mountain sickness. *Ann. Intern. Med.*, 139(4):253-7, 2003.
- Gertsch, J. H.; Seto, T. B.; Mor, J. & Onopa, J. Ginkgo biloba for the prevention of severe acute mountain sickness (AMS) starting one days before rapid ascent. *High. Alt. Med. Biol.*, 3(1):29-37, 2002.
- Gertsch, J. H.; Basnyat, B.; Johnson, E. W.; Onopa, J. & Holck, P. S. Randomised, double blind, placebo comparison of Ginkgo biloba and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness among Himalaya trekkers : the prevention of high altitude illness trial (PHAIT). *BMJ*, 328(7443):797-801, 2004
- Gilbert, D. L. The first documented description of mountain sickness: The China or headache mountain story. *Respir. Physiol.*, 52(3):315-26, 1983a.
- Gilbert, D. L. The first documented description of mountain sickness: the Andean or Pariacaca story. *Respir. Physiol.* 52:327-47, 1983b.
- Hackett, P. H. & Roach, R. High-altitude illness. *N. Engl. J. Med.*, 345(2):107-14, 2001.
- Heo, J. H.; Han, S. W. & Lee, S. K. Free radical as triggers of brain edema formation after stroke. *Free Radic. Biol. Med.*, 39(1):51-70, 2005.
- Hirata K.; Masuyama S. & Saito A. Obesity as risk factor for acute mountain sickness. *Lancet*, 2(8670):1040-1, 1989.
- Honigman, B.; Theis, M. K.; Koziol-McLain, J.; Roach, R.; Yip, R.; Houston, C. & Moore, L. G. Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann. Intern. Med.*, 118:587-92, 1993.
- Jowers, C.; Shih, R.; James, J.; Deloughery, T. G. & Holden, W. E. Effects of Ginkgo biloba on exhaled nitric oxide during normobaric hypoxic in humans. *High. Alt. Med. Biol.*, 5(4):445-9, 2004.
- Kayser B. Acute mountain sickness in western tourist around the Thorong pass (5400 m) in Nepal. *Wilderness Environ. Med.*, 2(2):110-7, 1991.
- Kiss, B.; Dallinger, S.; Findl, O.; Rainer, G.; Eichler, H. & Schmetterer, L. Acetazolamide-induced cerebral and ocular vasodilation in human is independent of nitric oxide. *Am. J. Physiol.*, 276(6):R1661-7, 1999.
- Kleijnen, J & Knipschild, P. Ginkgo biloba. *Lancet*, 340(8828):1136-9, 1992.
- Leichtfried, V.; Basic, D.; Burtscher, M.; Gothe, R. M.; Siebert, U. & Schobersberger, W. Diagnosis and prediction of the occurrence of acute mountain sickness measuring oxygen saturation-independent of absolute altitude? *Sleep Breath*, 20(1):435-42, 2016.
- Luks, A. M. & Swenson, E. R. Travel altitude with pre-existing lung disease. *Eur. Respir. J.* 29(4):770-92, 2007.
- Luks, A. M.; Auerbach, P. S.; Freer, L.; Grissom, C. K.; Keyes, L. E.; McIntosh, S. E.; Rodway, G. W.; Schoene, R. B.; Zafren, K. & Hackett, P. H. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness: 2019 Update. *Wilderness Environ. Med.*, 30(4S):S3-S18, 2019.
- Lupi-Herrera, E.; Seoane, M.; Sandoval, J.; Casanova, J. M. & Bialostozky, D. Behavior of the pulmonary circulation in the grossly obese patient. *Pathogenesis of pulmonary*

- arterial hypertension at an altitude of 2240m. *Chest*, 78(4):553-8, 1980.
- MacInnis, M. J.; Widmer, N.; Timulsina, U.; Subedi, A.; Siwakoti, A.; Pandit, B.; Freeman, M. G.; Carter, E. A.; Manokhina, I.; Thapa, G. & Koehle, M. S. A Preliminary Genome-Wide Association Study of Acute Mountain Sickness Susceptibility in a Group of Nepalese Pilgrims Ascending to 4380m. *High Alt. Med. Biol.* 16(4):290-7, 2015.
- Mansoor, J. K.; Morrissey, B. M.; Walby, W. F.; Yoneda, K. Y.; Juarez, M.; Kajekar, R.; Severinghaus, J. W.; Eldridge, M. W. & Shegale, E. S. L-arginine supplementation enhances exhaled NO, breath condensate VEGFm and Headache at 4342 m. *High Alt. Med. Biol.*, 6(4):289-300, 2005.
- Marcocci, L.; Maguire, J. J.; Dry-Lefaix, M. T. & Packer, L. The nitric oxide-scavenging properties of Ginkgo biloba extract EGb 761. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 201(2):748-55, 1994.
- Matsuzawa, Y.; Fujimoto, K.; Kobayashi, T.; Namushi, N. R.; Harada, K.; Kohno, H.; Fukushima, M. & Kusama, S. Blunted hypoxic ventilator drive in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.*, 66(3):1152-7, 1998.
- Milledge, J. S.; Beeley, J. M.; Broome, J.; Luff, N.; Pelling, M. & Smith, D. Acute mountain sickness susceptibility, fitness and hypoxic ventilatory response. *Eur. Respir. J.*, 4(8):1000-1003, 1991.
- Moraga, F. A.; Osorio, J. & Vargas, M. Acute mountain sickness in tourist with children at Lake Chungará (4400 m) in Northern Chile. *Wilderness Environ. Med.*, 13(1):31-5, 2002.
- Moraga, F. A.; Flores, A.; Serra, J.; Esnaola, C. & Barriento, C. Ginkgo biloba decreases acute mountain sickness in people ascending to high altitude at Ollagüe (3696 m) in northern Chile. *Wilderness Environ. Med.*, 18(4):251-7, 2007.
- Moraga, F. A.; Pedreros, C. & Rodríguez, C. Acute mountain sickness in children and their parents after rapid ascent to 3500 m (Putre, Chile). *Wilderness Environ. Med.*, 19(4):287-92, 2008.
- Nickol, A. H.; Leverment, J.; Richards, P.; Seal, P.; Harris, G. A.; Cleland, J.; Dubowitz, G.; Collier, D. J.; Milledge, J.; Stradling, J. R. & Morrell, M. J. Temazepam at high altitude reduces periodic breathing without impairing next-day performance: a randomized cross-over double-blind study. *J. Sleep Res.*, 15(4):445-54, 2006.
- Rathat, C.; Richalet, J. P.; Herry J. P. & Larmignat, P. Detection of high-risk subjects for high altitude diseases. *Int. J. Sports Med.*; 13 Suppl 1:S76-8, 1992.
- Richalet, J. P.; Larmignat, P.; Poitrine, E.; Letournel, M. & Canouï-Poitrine, F. Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 185(2):192-8, 2012a.
- Richalet, J. P.; Larmignat, P.; Poitrine, E.; Letournel, M. & Canouï-Poitrine, F. Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 185(2):192-8, 2012b.
- Richalet, J. P.; Larmignat, P.; Poitrine, E.; Letournel, M. & Canouï-Poitrine, F. Physiological Risk factors for severe high altitude illness. A prospective cohort study. *Am. J. Respi. Crit. Med.*, 185:2:192-8, 2012c.
- Roach, R. C. & Hackett, P. H. Frontiers of hypoxia research: acute mountain sickness. *J. Exp. Biol.*, 204(pt18):3161-70, 2001.
- Roach, R. C.; Hackett, P. H.; Oelz, O.; Bärtsch, P.; Luks, A. M.; MacInnis, M. J. & Baillie, J. K. The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score. *High. Alt. Med. Biol.*, 19(1):4-6, 2018.
- Roncin, J. P.; Schwartz, F. & D'Arbigny, P. EGb 761 in control of acute mountain sickness and vascular reactivity to cold exposure. *Aviat., Space Environ., Med.*, 67(5):442-52, 1996.
- Savourey, G.; Launay, G.; Besnard, Y.; Guinet-Lebreton, A.; Alonso, A.; Sauvet, F. & Bourrilhon, C. Normo or hypobaric hypoxic tests: propositions for the determination of the individual susceptibility to altitude illnesses. *Eur. J. Appl. Physiol.* 100(2):193-205, 2007.
- Schilling, L. & Wahl, M. Mediators of cerebral edema. *Adv. Exp. Biol. Med.*, 464:123-41, 1999.
- Schneider, M.; Bernasch, D.; Weymann, J.; Holle, R. & Bartsch, P. Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate. *Med. Sci. Sports Exerc.* 34(12):1886-91, 2002.
- Serra, J.; Barriento, C.; Esnaola, C.; Bravo, J.; Cifuentes, F. & Moraga, F. A. Chachacoma ¿Un tratamiento alternativo para la prevención del mal agudo de montaña? *Rev. Cienc. Salud*, 5:36-42, 2001.
- Swenson, E. R.; Leatham, K. L.; Roach, R. C.; Schoene, R. B.; Mills, W. J. & Hackett, P. H. Renal carbonic anhydrase inhibition reduces high altitude sleep periodic breathing. *Respir. Physiol.*, 86(3):333-43, 1991.
- Van Mil, A. H. M.; Spilt, A.; Van Buchem, M. A.; Bollen, E.; Teppema, L.; Westendorp, R. G. & Blauw, G. J. Nitric oxide mediates hypoxia-induced cerebral vasodilation in humans. *J. Appl. Physiol.*, 92(3):962-6, 2002.
- Vargas, D.; Osorio, F.; Jiménez, E.; Moraga, C.; Sepúlveda, D.; Del Solar, H.; Hudson, M.; Cortés, M. & León, L. Mal agudo de montaña a 3500 y 4250 m. Un estudio de incidencia y severidad de sintomatología. *Rev. Med. Chile*, 129(2):166-72, 2001.
- Wright, A. D.; Brearey, S. P. & Imray C. High hopes at high altitudes: pharmacotherapy for acute mountain sickness and high-altitude cerebral and pulmonary oedema. *Expert Opin Pharmacother*, 9(1):119-127, 2008.
- Yaron, M.; Waldman, N.; Niermeyer, S.; Nicholas, R. & Honigman, B. The diagnosis of acute mountain sickness in preverbal children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 152(7):683-87, 1998.
- Yaron, M.; Niermeyer, S.; Lindgren, K. N. & Honigman, B. Evaluation of diagnostic criteria and incidence of acute mountain sickness in preverbal children. *Wilderness Environ. Med.*, 13(1):21-6, 2002.
- Yaron, M.; Niermeyer, S.; Lindgren, K. N.; Honigman, B.; Strain, J. D. & Cairns, C. B. Physiologic response to moderate altitude exposure among infants and young children. *High Alt. Med. Biol.*, 4(1):53-9, 2003.

Dirección para Correspondencia:
Fernando A. Moraga Cordero
Laboratorio de Fisiología, Hipoxia y Función Vascular
Departamento de Ciencias Biomédicas
Facultad de Medicina
Universidad Católica del Norte.
Coquimbo - CHILE

Email: fmoraga@ucn.cl

Recibido: 10-10-2019
Aceptado: 10-12-2019