



apunts

MEDICINA DE L'ESPORT

www.apunts.org



REVISIÓN

¿Afecta el sildenafil a la capacidad física en altitud? Evidencias científicas en la actualidad

Andrés Toro-Salinas^a, Joan Ramon Torrella^a, Teresa Pagès^a, Casimiro Javierre^b,
Ginés Viscor^{a,*b}

^a *Departament de Fisiologia i Immunologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, España*

^b *Departament de Ciències Fisiològiques II, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España*

Recibido el 2 de octubre de 2015; aceptado el 8 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVEU

Sildenafil;
Gran altitud;
Inhibidor de PDE-5;
Ejercicio;
Hipoxia;
Normobárico,
Hipobárico

Resumen El sildenafil ha demostrado eficacia reduciendo la hipertensión pulmonar provocada por la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Su papel como posible factor para aumentar el rendimiento en el ejercicio en condiciones de hipoxia está por demostrar, pero el uso de sildenafil ha aumentado entre los montañeros, no como un fármaco preventivo del edema pulmonar de gran altitud, sino como un medio que podría ayudar a mejorar el rendimiento físico a gran altura geográfica. Varios estudios han tratado de abordar este tema, con resultados contradictorios. Actualmente, a pesar de que no hay datos concluyentes, ni en altitud simulada, ni real, y con la clara evidencia de que en normoxia el sildenafil no mejora el rendimiento físico, se continúa utilizando esta sustancia (a veces en exceso) por personas que suben a altas cumbres. Tal potencial mejora de rendimiento dependería del grado de hipoxemia en altitud y de la capacidad de respuesta individual a este medicamento. El presente artículo revisa el conocimiento actual sobre este tema.

© 2015 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Sildenafil;
High altitude;
PDE-5 inhibitor;
Exercise;
Hypoxia;
Normobaric;
Hypobaric

Can sildenafil improve physical performance at altitude? Current scientific evidence

Abstract Sildenafil has proven to efficiently reduce the increase in pulmonary artery pressure provoked by hypoxic pulmonary vasoconstriction. However, its role as a possible factor in increasing exercise performance under hypoxic conditions remains to be demonstrated. The use of sildenafil has increased among mountaineers, not as a high altitude pulmonary edema preventive drug, but as a means that could help to improve performance. Several studies have attempted to address this issue, with conflicting results. Currently, despite the inconclusive data at simulated or real altitude, and with the clear

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gviscor@ub.edu (G. Viscor).

evidence that, in normoxia, sildenafil does not improve performance, this drug is being used (and sometimes overused) by people who climb high peaks. However, such potential performance improvement would depend on the degree of hypoxemia (altitude) and the individual responsiveness to this drug. This paper reviews the current knowledge on this matter.

© 2015 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Mecanismo de acción del sildenafil

A partir del trabajo de Ghofrani et al.¹ sobre la mejora de la capacidad física durante el ejercicio en condiciones de hipoxia gracias al uso de sildenafil¹, varios estudios han intentado reproducir sus resultados. Sin embargo, hasta la fecha todavía existe controversia sobre si el inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) es una sustancia que puede realmente mejorar el rendimiento en condiciones de hipoxia. Se ha utilizado sildenafil para tratar la disfunción eréctil² mediante la inhibición de la PDE-5, actividad que, a su vez, aumenta la concentración local del monofosfato de guanosina cíclica (cGMP), causando así la vasodilatación mediante la inducción a la relajación de las fibras musculares lisas de la pared arterial, especialmente en el cuerpo cavernoso y los pulmones³. En los pulmones, su efecto se focaliza en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP)^{4,5} provocada por una vasoconstricción hipóxica general: la respuesta de la vasodilatación inducida por el sildenafil disminuye la resistencia vascular pulmonar, favoreciendo así el consumo de oxígeno y el aumento del contenido de oxígeno arterial (CaO_2). También se ha utilizado el sildenafil en pacientes que padecen enfermedades asociadas a la HAP, como la insuficiencia cardíaca crónica^{6,7}, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la fibrosis pulmonar idiopática⁸⁻¹⁰. En todos estos casos, el sildenafil disminuyó la presión arterial pulmonar (PAP) y mejoró el rendimiento físico de los pacientes.

Además de estas consideraciones médicas, el efecto del sildenafil en la HAP y la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH) también ha despertado el interés de los investigadores en situaciones de hipoxia moderada o severa en personas sanas. La exposición aguda a la hipoxia normobárica o hipobárica produce una vasoconstricción pulmonar debida a la disminución de la presión del oxígeno alveolar (PaO_2), causando así una reducción de la difusión del oxígeno de los alvéolos a los capilares y la consiguiente disminución del transporte de oxígeno a los otros tejidos¹¹. Por otra parte, el aumento de la presión arterial pulmonar provoca una sobrecarga en el ventrículo derecho, lo que influye en la poscarga y el gasto cardíaco (CO)^{12,13}.

Hipoxia y ejercicio

La exposición a la hipoxia aguda (HA) provoca una reducción de la capacidad aeróbica máxima, afectando directamente al rendimiento del ejercicio¹⁴⁻¹⁶. El $\text{VO}_{2\text{max}}$ tiende a disminuir en proporción directa con el descenso de CaO_2 , que tiene lugar cuando la hipoxia aumenta^{17,18}. El ejercicio

exacerba la reducción de CaO_2 debido al menor consumo de O_2 durante el intercambio de gases en los pulmones^{1,19}, lo que puede aumentar el riesgo de edema pulmonar^{11,20}, especialmente en personas predispuestas a sufrir estas complicaciones asociadas a ascensos rápidos²¹. Considerando que el aumento de la PAP podría ser un factor importante que limita el rendimiento durante el ejercicio en hipoxia²², ha sido propuesto y se ha usado ampliamente el sildenafil como una potencial ayuda ergogénica para la actividad física en condiciones de hipoxia, debido a sus posibles beneficios sobre el rendimiento deportivo²³⁻²⁷. Esto podría tener un interés especial en algunos países, como los Andes o las mesetas centrales de Asia, en donde muchos deportistas profesionales, futbolistas y otros colectivos de deportes de equipo tienen que entrenar o jugar en lugares con altitudes superiores a 2.500 m. Por último, el uso de sildenafil también ha sido presentado bajo el nombre de «Vitamina V» en algunos foros de Internet, ya que se supone que mejora la hipertrofia muscular de los culturistas y entusiastas del fitness²⁸.

Efectos del sildenafil durante el ejercicio e hipoxia

Estudios realizados en personas sanas, que combinan los efectos del ejercicio y la hipoxia, después de la administración de sildenafil, proporcionan resultados contradictorios. Los estudios sobre este tema presentan una amplia gama de diseños y metodologías que dejan muchas preguntas sin respuesta sobre los posibles beneficios de la administración de sildenafil en condiciones de hipoxia. Los siguientes párrafos presentan una revisión de los estudios más relevantes sobre la administración de sildenafil y el ejercicio en hipoxia. Todos los estudios tienen un diseño cruzado aleatorizado, doble ciego, con placebo, excepto el de Olfert et al.¹⁵, que tenía diseño simple ciego y no utilizó placebo. La tabla 1 resume las principales características metodológicas de los estudios incluidos.

El primer estudio publicado sobre la relación entre el sildenafil, el ejercicio y la hipoxia fue el de Ghofrani et al.¹. Estos autores estudiaron a un grupo de 14 personas (12 hombres y 2 mujeres) con experiencia previa en exposición a la altura. Los datos de los participantes se registraron en reposo y durante las pruebas de esfuerzo incremental máximo (W_{pico}) en 2 situaciones diferentes: 1) a una altitud de 171 m, respirando a través de una mascarilla con una mezcla de gas hipóxico con un 10% de fracción de oxígeno, durante 2 h, y 2) a una altitud de 5.245 m, después de 8 días de ascenso hasta el campamento base del Everest. Bajo un

Tabla 1 Resumen de los principales aspectos metodológicos de los artículos sobre el efecto del sildenafil en condiciones de hipoxia

Estudio	Sujetos	Exposición a la hipoxia	Tipo de hipoxia	Dosis de sildenafil	Intensidad del ejercicio
Ghofrani et al. (2004)	12 v + 2 m entrenados	2 h	10% O ₂ [HN]	50 mg 1 h antes de la prueba	W _{pico}
Ghofrani et al. (2004)	14 v entrenados	6 días	5.400 m-HH	50 mg 1 h antes de la prueba	W _{pico}
Richalet et al. (2005)	12 v moderadamente entrenados	6 días	NM vs 4.350 m-HH	40 mg 3 veces al día	VO _{2max} NM (pre)/ VO _{2max} HH días 2,5 / VO _{2max} NM (post)
Ricart et al. (2005)	14 v no entrenados	90 min	5.000 m-HH	100 mg 45 min antes de la prueba	50% VO _{2max} teórico durante 5 min a NM y HH
Hsu et al. (2006)	10 v entrenados	90 min	12,8% O ₂ = (3.900 m) [HN]	50/100 mg 1 h antes de la prueba	W _{pico} NM + 55% del W _{pico} 60 min NM + 10 PC/W _{pico} HN + 55% 30 min HN + 6 PC
Faoro et al. (2007)	8 v + 6 m no entrenados	1 h	11% O ₂ = (5.000 m) [HN] vs 10 días a 5.000 m [HH]	50 mg 30 min antes de la prueba	W _{pico}
Kressler et al. (2011)	11 v + 10 m entrenados	1 h	16,2% O ₂ = (2.100 m) vs 11% O ₂ = (5.000 m) [HN] 12,8% O ₂ = (3.900 m) vs 11% O ₂ = (5.000 m) [HH]	50 mg 1 h antes de la prueba	W _{pico} y 55% del W _{pico} durante 30 min + 15 km (NM vs HN)
Jacobs et al. (2011)	20 v + 15 m entrenados	60 min	12,8% O ₂ = (3.900 m) vs 11% O ₂ = (5.000 m) [HN]	50 mg 1 h antes de la prueba	W _{pico} y 55% del W _{pico} (esp. alt.) durante 30 min + 6 km (NM vs HN)
Olfert et al. (2011)	8 v + 8 m entrenados	90 min	11% O ₂ = (5.000 m) [HN]	50 mg 1 h antes de la prueba	(W _{pico}) y 15, 45 y 90% del VO _{2max}
Toro et al. (2015)	4 v + 4 m	90 min	4.000 m-HH	50 mg 1 h antes de la prueba	W _{pico} y 60% de W _{pico} durante 6 min a NM y HH

esp. alt.: específico de altitud, HH: hipoxia hipobárica; HN: hipoxia normobárica; m: mujeres; NM: nivel del mar; PC: prueba contrarreloj; v: hombres; W_{pico}: carga máxima.

entorno controlado aleatoriamente y 2 h antes de la valoración de los participantes, se administró a cada grupo una dosis de 50 mg de sildenafil o de placebo. Sus resultados mostraron que el sildenafil redujo la HAP en reposo y durante el ejercicio. Después de la administración de sildenafil, la saturación de oxígeno (SaO₂) mejoró en hipoxia aguda inducida (normobárica), pero no en condiciones naturales de hipoxia de gran altitud (hipobárica). El CO aumentó en ambas condiciones de hipoxia, mientras que las presiones arteriales sistémicas no fueron afectadas por el sildenafil. El W_{pico} mejoró en un 32% en la hipoxia normobárica y en un 11% en la hipoxia hipobárica. La principal conclusión del estudio fue que el sildenafil reduce la hipertensión pulmonar hipóxica en reposo y durante el ejercicio, muy probablemente debido a la reducción de la poscarga del ventrículo derecho, manteniendo un intercambio de gases adecuado, una presión arterial sistémica y un aumento de la capacidad de ejercicio durante la hipoxia severa.

Richalet et al.²⁹ expusieron a 12 hombres sanos (no aclimatados a la altitud, de una condición física moderada) a una altitud de 4.350 m durante 6 días. El tratamiento consistió en tomar una dosis de 40 mg de sildenafil o de placebo, 3 veces al día (a las 8, a las 14 y a las 20). Se tomaron mediciones de la presión arterial sistémica y pulmonar, el CO y la SaO₂ durante 12 días, 3 veces al día. Los días 1-3 se tomaron a nivel del mar (NM), las mediciones de los días 5-10 fueron tomadas a gran altitud (GA), y la del día 12 fue tomada a NM, de nuevo, después de la exposición a GA. Se realizaron varias pruebas (W_{pico}). Dos de ellas a NM, una antes del ascenso y la otra después del ascenso, y 2 pruebas cada 3 días en altitud. En hipoxia, el VO_{2max} disminuyó del 29 al 25% después de la administración de sildenafil y del 39 al 35% con el placebo, pero en el segundo test realizado en altitud el VO_{2max} fue más elevado que en el primero, debido a la aclimatación. Después de la administración de sildenafil, la VPH disminuyó y la SaO₂ fue significativamente ma-

yor en comparación con el placebo en altitud. La presión arterial sistémica y el CO no fueron modificados por el sildenafil. Se concluyó que el sildenafil protege contra el desarrollo de la hipertensión pulmonar inducida por la altitud, mejoró el intercambio de gases, limitó la hipoxemia inducida por la altitud y disminuyó el rendimiento del ejercicio, y no alteró los procesos fisiológicos normales de aclimatación.

Ricart et al.³⁰ expusieron los datos de 2 pruebas W_{pico} (5 min, 50% del VO_{2max}) realizadas en días no consecutivos, tanto bajo condiciones de normoxia como de hipoxia hipobárica (1 h a una altura simulada de 5.000 m). Su estudio incluía a 14 hombres sanos sin experiencia en GA a los que se administró 100 mg de sildenafil o placebo 45 min antes de cada prueba. El sildenafil redujo la PAP en reposo y durante el ejercicio en hipoxia, mientras que en normoxia no hubo cambios asociados al fármaco. La SaO_2 se mantuvo sin cambios durante la normoxia y en hipoxia en reposo, pero durante el ejercicio en hipoxia la SaO_2 aumentó ligeramente. La frecuencia cardíaca (FC) mostró un incremento menor con sildenafil en normoxia e hipoxia durante el reposo, durante el ejercicio se incrementó en normoxia, pero en hipoxia no varió. Las principales conclusiones del estudio fueron que sildenafil disminuye la hipertensión pulmonar inducida por la exposición aguda a la hipoxia y puede ser conveniente para la modulación de la PAP. Cabe señalar que el ejercicio durante la exposición a la hipoxia hipobárica simulada fue intenso, pero muy breve (5 min). La PAP se midió a los pocos minutos de llegar a la altitud simulada, y probablemente no se alcanzó la PAP máxima y pudo haber sido subestimada.

Hsu et al.¹⁸ reportaron los datos de 10 hombres entrenados, ciclistas y triatletas, que realizaron un test de capacidad máxima de trabajo (W_{pico}) a NM seguido de 4 pruebas de esfuerzo (una práctica, 3 experimentales). Se utilizó el mismo procedimiento durante la respiración de gas hipóxico (12,8% de oxígeno, equivalente a 3.874 m) para simular GA. Todas las pruebas de esfuerzo tuvieron un intervalo de 3 días, como mínimo. Durante las pruebas experimentales se administró aleatoriamente un placebo o 100 mg de sildenafil. Las pruebas se realizaron en normoxia al 55% del W_{pico} durante 60 min, con 5 min de descanso y una prueba contrarreloj de 10 km. En HA se realizó el test al 55% del W_{pico} durante 30 min, con 5 min de descanso y una prueba contrarreloj de 6 km. A NM los parámetros evaluados en reposo y en ejercicio no fueron modificados por ninguna dosis de sildenafil, ni durante las pruebas de esfuerzo. A GA, durante el ejercicio al 55% del W_{pico} , el sildenafil incrementó la SaO_2 aproximadamente un 5%; el CO aumentó aproximadamente un 20%, el volumen sistólico (VS) aumentó alrededor del 17% y la presión arterial sistólica se redujo en un 9%. En la prueba de contrarreloj en hipoxia los resultados mostraron que con el uso de sildenafil, el tiempo total fue menor (-15%), y los vatios (16%), el CO (8,4%) y la SaO_2 (5,4%) aumentaron con respecto al placebo. Uno de los hallazgos más importantes de la investigación fue que 6 sujetos no experimentaron ninguna mejora en la prueba contrarreloj en hipoxia después de la administración de sildenafil, mientras que 4 sujetos mostraron una buena respuesta a la administración de sildenafil, ya que aumentaron el tiempo de duración en un 39%. También se observó

una respuesta con un aumento de un 25% de CO en reposo y de un 32% durante el ejercicio (55% del W_{pico}) en GA. Otro dato notable fue que el VS en el ejercicio a 55% del W_{pico} después de la administración de placebo originó un mayor abandono en los respondedores (26%) que en los no respondedores (2,3%), de NM a GA, lo que sugiere una gran relación entre los valores más elevados de VS obtenidos por los respondedores en ejercicio a NM y la disminución sufrida en GA. Debido a que la HAP no se determinó, no fue posible verificar si los respondedores podrían haber tenido mayor HAP y la consiguiente reducción de llenado cardíaco que podría explicar su buena respuesta al tratamiento con sildenafil. La principal conclusión fue que en hipoxia aguda el sildenafil podría mejorar la función cardiovascular, la SaO_2 y el rendimiento solo en algunos individuos (respondedores), y también que los respondedores positivos al sildenafil potencialmente podrían ser identificados por su reducción del VS tras la exposición aguda a la hipoxia.

Faoro et al.¹⁴ evaluaron el efecto de la administración de una dosis de 50 mg de sildenafil en 14 sujetos sanos (6 mujeres y 8 hombres) no aclimatados a la altitud. Las mediciones se realizaron en normoxia, hipoxia normobárica aguda (10% de la FiO_2 , equivalente a 5.500 m) y tras 2 semanas de aclimatación a 5.000 m en el Monte Chimborazo considerada como hipoxia crónica (HC). En reposo, el sildenafil aumentó la FC y el CO, mientras que ambos disminuyeron la resistencia vascular pulmonar en normoxia, en GA y en HC. La media de la presión arterial pulmonar también se redujo en GA y en HC, aunque la presión arterial pulmonar sistólica disminuyó solo en GA. Durante el ejercicio en GA, el sildenafil aumentó el VO_{2max} , el pulso de O_2 , la FC y la SaO_2 . En la HC, el sildenafil aumentó el VO_{2max} y el pulso de O_2 . Su conclusión fue que el sildenafil podría aumentar la capacidad de ejercicio en hipoxia normobárica aguda, debido a una mejora de la oxigenación arterial, en lugar de un efecto hemodinámico. El sildenafil, a pesar de aumentar el VO_{2max} y la SaO_2 en GA, no pudo mejorar la carga máxima de trabajo o la tasa de intercambio respiratorio.

Kressler et al.³¹ estudiaron a 21 ciclistas y triatletas entrenados (11 hombres y 10 mujeres). Para determinar la capacidad de rendimiento individual, todos los sujetos realizaron tres tests W_{pico} , uno a NM y 2 en condiciones normobáricas a GA. Tras una administración aleatoria de 50 mg de sildenafil o placebo, se realizaron 2 tests en hipoxia normobárica a GA (3.900 m, equivalente al 12,8% de la FiO_2) y 2 a una altitud normobárica moderada (2.100 m, equivalente a 16,2% de la FiO_2). Cada test experimental consistió en 30 min al 55% del W_{pico} de altitud específica, seguido de una prueba contrarreloj de 15 km. El sildenafil no afectó significativamente el W_{pico} , la FC, el VS, el CO ni la SaO_2 comparado con el placebo a GA. En las pruebas experimentales al 55% del W_{pico} después de la administración de sildenafil en altitud moderada, la FC y el CO fueron más elevados que con el placebo. En la prueba de contrarreloj, el sildenafil no mejoró el rendimiento de la prueba. De hecho, el sildenafil en altitud moderada redujo significativamente la potencia media (-4%) y también en el test de velocidad (-2%) en comparación con el placebo. El sildenafil incrementó significativamente los valores de la SaO_2 a GA (3%). Se concluyó que el sildenafil tuvo poca o ninguna influencia en el suministro de oxígeno en reposo o durante el ejercicio, ya

que no mejoró la SaO_2 , el CO, el W_{pico} ni el rendimiento en la prueba contrarreloj en hombres y mujeres a una altitud moderada o alta. Estos autores concluyeron que la magnitud de los efectos del sildenafil podría estar determinada por la altitud geográfica y el posterior grado de hipoxia, proponiendo que los potenciales efectos beneficiosos del sildenafil durante el ejercicio es poco probable que se obtuvieran a altitudes inferiores a 4.000 m.

Jacobs et al.³² estudiaron a 35 sujetos entrenados (20 hombres y 15 mujeres, ciclistas y triatletas) que realizaron un test W_{pico} a NM y otro a GA simulada (12,8% FiO_2 o 3.900 m). Después se realizaron 3 pruebas de esfuerzo experimentales (30 min al 55% de capacidad específica de altitud + 6 km de contrarreloj), una a NM y las otras 2 en GA simulada, tras la ingesta de un placebo o 50 mg de sildenafil, con un intervalo de 48 h, como mínimo, entre las pruebas. La administración de sildenafil no afectó significativamente las variables cardiovasculares y hemodinámicas en reposo ni durante el ejercicio, ni mejoró el rendimiento ni el volumen de potencia pico en la mayoría de hombres o mujeres en comparación con los que tomaron placebo. Sin embargo, el sildenafil evidenció unos valores de SaO_2 significativamente más elevados en mujeres durante el ejercicio, en comparación con el placebo, a GA. La eficacia del sildenafil durante el ejercicio en condiciones de hipoxia pareció que se relacionaba con la capacidad de aumentar el suministro de oxígeno y que los efectos posteriores dependían de la intensidad de la hipoxia y la susceptibilidad individual a la VPH. Tal vez un porcentaje muy pequeño de hombres y mujeres entrenados en resistencia podrían tener mejoras relevantes en el rendimiento aeróbico, después de la administración de sildenafil a una altura simulada de 3.900 m.

Olfert et al.¹⁵ compararon el efecto del sildenafil y del bosentán en 16 atletas (8 hombres y 8 mujeres). Cada sujeto realizó 2 pruebas de $\text{VO}_{2\text{max}}$ con un intervalo máximo de 2 días: un día en normoxia y otro en hipoxia normobárica (0,11% de la FiO_2 , equivalente a 5.000 m). Una semana más tarde, los sujetos realizaron una prueba submáxima progresiva a intensidades de 15% (ligera), 45% (moderada) y 90% (intensa) del $\text{VO}_{2\text{max}}$ en hipoxia. La duración del ejercicio en cada intensidad fue de 5 min, excepto en la última intensidad, que dependía de la capacidad del individuo para completar la carga de trabajo programada. Los sujetos recibieron solo un tipo de tratamiento sin informar qué fármaco se administraba (no se utilizó placebo). El mismo ejercicio se llevó a cabo antes y 1 h después de tomar una dosis única de sildenafil (50 mg) o bosentán (62,5 mg) en el mismo día. Ambos fármacos causaron un ligero pero significativo aumento de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial (PaO_2) y la SaO_2 (3-4%) en reposo y durante el ejercicio en hipoxia, tanto en hombres como en mujeres. Por otra parte, la presión parcial del dióxido de carbono en la sangre arterial (PaCO_2) disminuyó, pero solo cuando se administró sildenafil. No hubo cambios significativos en la ventilación ni en otros parámetros arteriales. La FC en reposo y durante el ejercicio aumentó significativamente después de la administración tanto de sildenafil como de bosentán en todos los sujetos. Se evidenciaron efectos relacionados con el género en las mujeres que mostraron mayor PaO_2 y SaO_2 en comparación con los hom-

bres durante el ejercicio, después de la administración de ambos fármacos. Por tanto, el sildenafil y el bosentán pudieron mejorar el intercambio de gas pulmonar en hombres y mujeres sanos en hipoxia. Sin embargo, no fue posible valorar si las ligeras mejoras en la oxigenación arterial (PaO_2) correspondían a un mejor rendimiento físico en hipoxia. La posibilidad de que durante el ejercicio hipóxico tal mejora de la PaO_2 pudiera ser fisiológicamente relevante es sugerente, pero la evidencia de un aumento de la capacidad de esfuerzo en personas sanas que utilizan sildenafil sigue siendo elusiva.

Nuestro grupo de trabajo realizó un estudio transversal doble ciego para determinar los efectos del sildenafil sobre los parámetros cardiovascular, respiratorio y metabólico en normoxia y durante la exposición aguda a la hipoxia hipobárica (4.000 m) en reposo y durante las pruebas de esfuerzo máximo y submáximo (60% $\text{VO}_{2\text{max}}$) a 11 voluntarios no aclimatados a la altitud. Una hora antes del comienzo de la prueba se administró sildenafil (100 mg) o placebo por vía oral. La primera fase (test incremental máximo) comenzó con 20 W, y se añadieron 20 W por minuto hasta el agotamiento. La segunda fase consistió en una prueba de intensidad submáxima, que se prolongó durante 6 min al 60% de la carga máxima de trabajo alcanzada en la primera fase. El descanso entre cada una de las 2 fases fue aproximadamente de 30 min, hasta que se recuperó la frecuencia cardíaca basal. Se concluyó que en condiciones de normoxia el sildenafil no afectó al rendimiento. Del mismo modo, tampoco se encontraron diferencias significativas en los parámetros cardiovasculares y respiratorios en condiciones de hipoxia en reposo o durante el ejercicio. El uso de sildenafil para mejorar el rendimiento físico en sujetos no aclimatados no se confirma con nuestros datos³³.

Hemos incluido en esta revisión un metaanálisis realizado por Xu et al.³⁴ sobre los efectos del sildenafil a GA, aunque no incluyeran datos sobre los efectos del sildenafil durante el ejercicio. Estos autores analizaron 5 artículos, 3 de los cuales ya han sido comentados anteriormente^{1,14,29}. Se evidenció que la administración de sildenafil puede mitigar el aumento de la PAP en hipoxia inducida por la exposición, pero no mejoró la SaO_2 ni la FC. Por otra parte, los síntomas del mal agudo de montaña no disminuyeron con el tratamiento con sildenafil.

En resumen, los diferentes parámetros cardiovasculares, ventilatorios y metabólicos que fueron evaluados en distintos estudios se presentan en la tabla 2. Las variables cardiovasculares que experimentaron más cambios después de la administración de sildenafil fueron la FC, el CO y la SaO_2 , mostrando una cierta tendencia a aumentar sus valores en hipoxia. Sin embargo, los datos no fueron categóricos, ni en reposo ni durante el ejercicio. La presión arterial (sistólica, diastólica y media)^{1,18,29,31,32} y el volumen sistólico^{18,31,32} casi no se vieron afectados. Los parámetros de la función pulmonar (ventilación, volumen corriente, frecuencia respiratoria y tasa de intercambio respiratorio) no se vieron afectados por el fármaco^{14,15,18,30}. Por último, los valores del ejercicio como W_{pico} ^{1,14,15,18,29,31,32} o $\text{VO}_{2\text{max}}$ ^{14,29} no son absolutamente concluyentes para poder afirmar que el sildenafil mejora significativamente el rendimiento durante la exposición a la hipoxia aguda, independientemente de su naturaleza normobárica o hipobárica.

Tabla 2 Resumen de los cambios de los parámetros fisiológicos después de la administración de sildenafil vs placebo reportados en los artículos revisados

Parámetros	Ghofrani et al. (2004)	Richalet et al. (2005)	Ricart et al. (2005)	Hsu et al. (2006)	Faoro et al. (2007)	Kressler et al. (2011)	Jacobs et al. (2011)	Olfert et al. (2011)	Toro et al. (2015)
PAP (mmHg)	↓ R, HAn-HAh; ↓ Ej, HAn-HAh	↓ , HAh	↔ R-Ej; Nm; ↓ R-Ej, GrAh	—	↓ R, HAn-HC	—	—	—	—
W _{pico} (W)	↑ Ej, HAn-HAh	↑, HAh	—	↔ PC, Nm; ↑ PC, HAn	↔ Ej, HAn-HC	↓ PC HMn; ↔ PC HAn	↔ 55%, HAn; ↔ PC, HAn	↔ HAn	↔ R-Ej/60%; Nm-GrAh
PAS (mmHg)	↔ R, HAn-HAh; ↔ Ej, HAn-HAh	↔, HAh	—	↔ 55%, Nm; ↓ 55%, HAn	—	↔ R; ↔ 55%, HMn-HAn	↔ R, 55%, HAn	—	↔ R-Ej/60%; Nm-HAh
FC (lat./min)	↔ R, HAn-HAh; ↔ Ej, HA; ↔ Ej, HAn	↓ , HAh	↑ R, Nm-GrAh; ↑ Ej, Nm; ↔ Ej, GrAh	↔ 55% – PC, Nm; ↔ 55% – PC, HAn	↑ R, Nm-HAn-HC; ↑ Ej, HC; ↔ Ej, HAn	↑ 55% HMn; ↔ HAn; ↔ PC HMn-HAn	↑ R (h), HAn; ↔ 55%, HAn; ↔ PC, HAn	↑ HAn	↔ R-Ej/60%; Nm-HAh
SaO ₂ (%)	↔ R, HAn-HAh; ↑ Ej, HAn; ↔ Ej, HAh	↑, HAh	↔ R, Nm-GrAh; ↔ Ej, Nm; ↑ Ej, GrAh	↔ 55% – PC, Nm; ↑ 55%-PC, HAn	↔ R, Nm-HAn-HC; ↑ Ej, HAn; ↔ Ej, Nm-HC	↑ 55% HAn- PC HAn; ↑ HMn; ↔ R, HMn-HAn	↑ 55% (m), HAn	↑ HAn	↔ R-Ej/60%; Nm-HAh
CO (l/min)	↑ R, HAn; ↔ R, HAh; ↑ Ej, HAn-HAh	↔ , HAh	—	↔ 55% – PC, Nm; 55% – PC, HAn	↑ R; Nm, HAn-HC	↑ 55% HMn; ↔ , HAn	↔ R, 55%, HAn	—	↔ R-Ej/60%; Nm-HAh
PAD (mmHg)	—	↔ , HAh	—	—	—	↔ R, 55%, HMn-HAn	↔ R, 55%, HAn	—	↔ R-Ej/Nm; ↓ 60%; HAh
VO _{2max}	—	↑, HAh	—	—	↑ Ej, HAn; ↔ Ej, HC	—	—	—	—
FR (resp. min ⁻¹)	—	—	↔ R-Ej, Nm-GrAh	—	—	—	—	—	↔ R-Ej/60%; Nm-GrAh
V _T (l min ⁻¹)	—	—	↔ R-Ej, Nm-GrAh	—	—	—	—	—	↔ R-Ej/60%; Nm-GrAh
Fre (%)	—	—	↔ R-Ej, Nm-GrAh	—	—	—	—	—	—
V _E (l min ⁻¹)	—	—	↔ R-Ej, Nm-GrAh	—	↔ Ej, Nm-HAn-HC	—	—	↔ HAn	↔ R-Ej/60%; Nm-HAh

Tabla 2 (Continuación)

Parámetros	Ghofrani et al. (2004)	Richalet et al. (2005)	Ricart et al. (2005)	Hsu et al. (2006)	Faoro et al. (2007)	Kressler et al. (2011)	Jacobs et al. (2011)	Olfert et al. (2011)	Toro et al. (2015)
VS (ml latido ⁻¹)	—	—	—	↔ 55% – PC, Nm; ↔ 55%, Han: ↓ PC, HAn	—	↔ HMn-HAn	↔ R, 55%, HAn	—	↔ R-Ej/60%; Nm-HAh
IEP	—	—	—	↔ 55%, Nm-HAn	—	↔ R, 55%, HMn-HAn	↔ 55%, HAn	—	—
PC (min)	—	—	—	↔ 55% – PC, Nm; ↓ PC, HAn	—	↑ PC HMn; ↔ HAn	↔ PC, HAn	—	—
TIR	—	—	—	↔ 55%, Nm	↔ Ej, HAn-HC	—	—	↔ HAn	↔ R-Ej/60%; Nm-HAh
PAM (mmHg)	—	—	—	—	↔ R, HAn-HC	—	—	—	↔ R-Ej/60%; Nm-HAh
Pulso O ₂ (ml pulsación ⁻¹)	—	—	—	—	↑ Ej, HAn; ↔ Ej, HC	—	—	—	↔ R-Ej/60%; Nm-HAh
V _E /VCO ₂ (l)	—	—	—	—	↔ Ej, HAn-HC	—	—	—	↔ R-Ej/60%; Nm-HAh
VO ₂ (l min ⁻¹)	—	—	—	↔ 55%, Nm	↔ Ej, HAn-HC	—	—	↔ HAn	↔ R-Ej/60%; Nm-HAh
Velocidad (km h ⁻¹)	—	—	—	—	—	↓ PC HMn; ↔ HAn	—	—	—
VCO ₂ (l min ⁻¹)	—	—	—	—	—	—	—	↔ HAn	↔ R-Ej/60%; Nm-HAh

↑: aumento de sildenafil comparado con placebo; ↓: disminución de sildenafil comparado con placebo; ↔: sin cambios; —: sin valorar; 55%: 55% del VO_{2max}; 60%: 60% de W_{pico} obtenida en el test de esfuerzo máximo; CO: gasto cardíaco; Ej: ejercicio; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; Fre: fracción de eyección; GrAh: gran altitud (hipobárica); (h): hombres; HAh: hipoxia aguda (hipobárica); HAn: hipoxia aguda (normobárica); HC: hipoxia crónica; HMn: hipoxia moderada (normobárica); IEP: índice de esfuerzo percibido; (m): mujeres; Nm: normoxia; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PAP: presión arterial pulmonar; PAS: presión arterial sistólica; PC: prueba contrarreloj; pulso O₂: pulso de oxígeno; R: reposo; SaO₂: saturación de oxígeno arterial; TIR: tasa de intercambio respiratorio; VCO₂: producción de dióxido de carbono; V_E: volumen de aire espirado; V_E/VCO₂: equivalente respiratorio del dióxido de carbono; VO₂: consumo de oxígeno; VO_{2max}: consumo máximo de oxígeno; VS: volumen sistólico; V_T: volumen tidal; W_{pico}: potencia pico.

Hipoxia normobárica versus hipobárica

Un punto importante que hay que considerar al comparar todos los estudios citados es que hay que tener en cuenta la diferencia en las condiciones de hipoxia (simulada o natural) y el tipo de hipoxia (normobárica o hipobárica) a que fueron expuestos los sujetos, debido a que algunos estudios revelaron diferencias entre la exposición a la hipoxia normobárica y la hipobárica³⁵⁻³⁹. Al comparar ambos tipos de hipoxia, un estudio describió que la hipoxia hipobárica conduce a una mayor hipoxemia, hipocapnia, alcalosis e inferior SaO_2 en sangre que en condiciones normobáricas. Estas diferencias fisiológicas podrían ser el resultado de un aumento de la ventilación del espacio muerto, probablemente relacionado con la reducida presión barométrica en hipoxia hipobárica³⁸. Otro estudio señaló que algunas variables de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se vieron afectadas en la hipoxia hipobárica, pero no en la hipoxia normobárica³⁵. Sin embargo, otros factores tales como el tiempo de exposición a la hipoxia, el historial previo de aclimatación, la temperatura o la humedad deben ser considerados como posibles causas de estas diferencias. Por otra parte, el pequeño tamaño de las muestras de varios estudios también puede limitar las conclusiones que puedan extraerse de los resultados³⁹.

Conclusiones

Debido a que la investigación inicial de los efectos del sildenafil sobre la circulación pulmonar se llevó a cabo con pacientes con enfermedad cardiopulmonar, fue posible confirmar muy pronto que el sildenafil es un vasodilatador eficaz de las arterias pulmonares, también en personas sanas, tanto en hipoxia hipobárica como bajo condiciones normobáricas^{1,14,29,30}.

Sin embargo, se ha descartado toda mejora del rendimiento en condiciones de normoxia después de la administración de sildenafil. Carece de evidencia científica el uso de sildenafil como sustancia ergogénica en condiciones de normoxia, o la combinación de sildenafil con esteroides anabólicos para lograr una mejor oxigenación de las fibras musculares y provocar su hipertrofia.

A pesar de la ambigüedad actual con respecto a la capacidad real del sildenafil para mejorar el rendimiento deportivo, los estudios coinciden en que la eficacia del sildenafil durante el ejercicio en altitud está relacionada con su capacidad para mejorar el suministro de oxígeno al aumentar la SaO_2 y/o el gasto cardíaco. La magnitud de estos efectos parece que está determinada por la gravedad de la hipoxemia y la hipoxia, y por la susceptibilidad del individuo a la vasoconstricción pulmonar hipóxica y la respuesta individual al efecto del medicamento.

De acuerdo con los datos actuales, no parece probable que el sildenafil pueda ejercer efectos beneficiosos de suministro de oxígeno o CaO_2 durante el ejercicio intenso a altitudes inferiores a 4.000 m. Considerando que, a excepción de los alpinistas, ningún otro deporte se practica a esta altitud, el uso de sildenafil como ayuda ergogénica parece ineficaz. Por el contrario, este fármaco puede causar posibles efectos adversos, tales como dolores de cabe-

za, hipotensión u otros desequilibrios cardiovasculares y hemodinámicos.

Todavía son necesarios más estudios sobre los efectos del sildenafil o de otros inhibidores de la PDE-5 (tadalafil o vardenafil) en altitud. La dosis del medicamento, el grado de aclimatación de los sujetos y la intensidad del ejercicio son variables que deben ser controladas con el fin de evaluar los efectos beneficiosos reales sobre el rendimiento del ejercicio durante la exposición hipóxica aguda.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no participan en ninguna asociación, organización o entidad con un interés económico (como honorarios, becas de investigación, participación en agencias de conferenciantes, membresía, empleo, consultorías, propiedad de acciones u otra participación accionaria, y testimonio de expertos o acuerdos de licencia de paciente), ni ningún interés económico (como relaciones personales o profesionales, afiliaciones, conocimientos o ideas) sobre el tema o los materiales tratados en este manuscrito.

Bibliografía

- Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, Mrosek EH, Seeger T, Olschewski H, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med.* 2004;141:169-77.
- Boolell M, Gepi-Attee S, Gingell JC, Allen MJ. Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. *Br J Urol.* 1996;78:257-61.
- Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *Am J Cardiol.* 1999;83(5A):13C-20C.
- Sanchez LS, de la Monte SM, Filippov G, Jones RC, Zapol WM, Bloch KD. Cyclic-GMP-binding, cyclic-GMP-specific phosphodiesterase (PDE5) gene expression is regulated during rat pulmonary development. *Pediatr Res.* 1998;43:163-8.
- Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart.* 2000;84:E4.
- Guazzi MDM, Tumminello G, di Marco F, Fiorentini C, Guazzi MDM. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2339-48.
- Aldashev AA, Kojonazarov BK, Amatov TA, Sooronbaev TM, Mirrakhimov MM, Morrell NW, et al. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. *Thorax.* 2005;60:683-7.
- Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:270-8.
- Blanco I, Santos S, Gea J, Güell R, Torres F, Gimeno-Santos E, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: A controlled trial. *Eur Respir J.* 2013;42:982-92.
- Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2010;363:620-8.

11. Palmer BF. Physiology and pathophysiology with ascent to altitude. *Am J Med Sci.* 2010;340:69-77.
12. Swenson ER. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *High Alt Med Biol.* 2013;14:101-10.
13. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JPT. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev.* 2012;92:367-520.
14. Faoro V, Lamotte M, Deboeck G, Pavelescu A, Huez S, Guenard H, et al. Effects of sildenafil on exercise capacity in hypoxic normal subjects. *High Alt Med Biol.* 2007;8:155-63.
15. Olfert IM, Loeckinger A, Trembl B, Faulhaber M, Flatz M, Burtscher M, et al. Sildenafil and bosentan improve arterial oxygenation during acute hypoxic exercise: A controlled laboratory trial. *Wilderness Environ Med.* 2011;22:211-21.
16. West JB. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann Intern Med.* 2004;141:789-800.
17. Calbet JA, Boushel R, Rådegran G, Søndergaard H, Wagner PD, Saltin B. Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284:R291-303.
18. Hsu AR, Barnholt KE, Grundmann NK, Lin JH, McCallum SW, Friedlander AL. Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia. *J Appl Physiol.* 2006;100:2031-40.
19. Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52:456-66.
20. Bärtsh P, Mairbörl H, Maggiorini M, Swenson ER. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol.* 2005;98:1101-10.
21. Dehnert C, Risse F, Ley S, Kuder TA, Buhmann R, Puderbach M. Magnetic resonance imaging of uneven pulmonary perfusion in hypoxia in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1132-8.
22. Naeije R, Huez S, Lamotte M, Retailleau K, Neupane S, Abramowicz D, et al. Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitude. *Eur Respir J.* 2010;36:1049-55.
23. SPORT.ES. River Plate: Viagra para dar la talla ante el "mal de altura". *SPORT.ES*, 18 Feb 2015. Disponible en: <http://www.sport.es/es/noticias/futbol-america/river-plate-viagra-para-dar-talla-ante-mal-altura-3949790>
24. Pérez R. Un equipo peruano usa Viagra para combatir el mal de altura. *Diario AS*, 25 Feb 2013. Disponible en: http://futbol.as.com/futbol/2013/02/25/internacional/1361823526_821123.html
25. Yarroch G. Los jugadores de River tomarán Viagra para jugar en la altura. *Diario El Clarín*, 18 Feb 2015. Disponible en: http://www.clarin.com/deportes/futbol/river-plate/jugadores-River-tomaran-Viagra-altura_01306069609.html
26. Diario Los Andes. Futbolistas bolivianos usaron Viagra para jugar en la altura. *Diario Los Andes*, 17 Abr 2009. Disponible en: <http://archivo.losandes.com.ar/notas/2009/4/17/un-419233.asp>
27. Diario ABC. Viagra contra el mal de altura. *Diario ABC*, 30 Jul 2014. Disponible en: <http://www.abc.es/deportes/futbol/20140730/abci-lorenzo-viagra-bolivar-altura-201407292000.html>
28. Kent LT. Sildenafil and Bodybuilding. *LIVESTRONG.COM*; 17 Feb 2015. Disponible en: <http://www.livestrong.com/article/311616-sildenafil-and-bodybuilding/>
29. Richalet J-P, Grataudour P, Robach P, Pham I, Déchaux M, Joncquiart-Latarjet A, et al. Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:275-81.
30. Ricart A, Maristany J, Fort N, Leal C, Pagés T, Viscor G. Effects of sildenafil on the human response to acute hypoxia and exercise. *High Alt Med Biol.* 2005;6:43-9.
31. Kressler J, Stoutenberg M, Roos BA, Friedlander AL, Perry AC, Signorile JF, et al. Sildenafil does not improve steady state cardiovascular hemodynamics, peak power, or 15-km time trial cycling performance at simulated moderate or high altitudes in men and women. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111:3031-40.
32. Jacobs KA, Kressler J, Stoutenberg M, Roos BA, Friedlander AL. Sildenafil has little influence on cardiovascular hemodynamics or 6-km time trial performance in trained men and women at simulated high altitude. *High Alt Med Biol.* 2011;12:215-22.
33. Toro-Salinas A, Fort N, Torrella JR, Pagés T, Javierre C, Viscor G. Sildenafil does not improve exercise capacity under acute hypoxia exposure. *Int J Sports Med.* 2015 (en prensa).
34. Xu Y, Liu Y, Liu J, Qian G. Meta-analysis of clinical efficacy of sildenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor on high altitude hypoxia and its complications. *High Alt Med Biol.* 2014;15:46-51.
35. Basualto-Alarcón C, Rodas G, Galilea PA, Riera J, Pagés T, Ricart A, et al. Cardiorespiratory parameters during submaximal exercise under acute exposure to normobaric and hypobaric hypoxia. *Apunts Med l'Esport.* 2012;47:65-72.
36. Faiss R, Pialoux V, Sartori C, Faes C, Dériaz O, Millet GP. Ventilation, oxidative stress, and nitric oxide in hypobaric versus normobaric hypoxia. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45:253-60.
37. Richard NA, Koehle MS. Differences in cardio-ventilatory responses to hypobaric and normobaric hypoxia: A review. *Aviat Space Environ Med.* 2012;83:677-84.
38. Savourey G, Launay J-C, Besnard Y, Guinet A, Travers S. Normo- and hypobaric hypoxia: Are there any physiological differences? *Eur J Appl Physiol.* 2003;89:122-6.
39. Coppel J, Hennis P, Gilbert-Kawai E, Grocott MP. The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: A systematic review of crossover trials. *Extrem Physiol Med.* 2015;4:2.