



apunts

MEDICINA DE L'ESPORT

www.apunts.org



## REVISIÓ

# El sildenafil afecta el rendiment físic en altitud? Evidències científiques actuals

Andrés Toro-Salinas<sup>a</sup>, Joan Ramon Torrella<sup>a</sup>, Teresa Pagès<sup>a</sup>, Casimiro Javierre<sup>b</sup>,  
Ginés Viscor<sup>a,\*b</sup>

<sup>a</sup> *Departament de Fisiologia i Immunologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanya*

<sup>b</sup> *Departament de Ciències Fisiològiques II, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espanya*

Rebut el 2 d'octubre de 2015; acceptat el 8 de novembre de 2015

### PARAULES CLAU

Sildenafil;  
Gran altitud;  
Inhibidor de PDE-5;  
Exercici;  
Hipòxia;  
Normobàric;  
Hipobàric

### KEYWORDS

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

**Resum** El sildenafil ha demostrat eficàcia en reduir la hipertensió pulmonar provocada per la vasoconstricció pulmonar hipòxica. El seu paper com a possible factor per augmentar el rendiment de l'exercici en condicions d'hipòxia està per demostrar, però l'ús del sildenafil ha augmentat entre els muntanyencs, no com a fàrmac preventiu de l'edema pulmonar de gran altitud, sinó perquè es pensava que podria ajudar a millorar el rendiment físic a gran altitud. Diversos estudis han plantejat el tema, amb resultats contradictoris. Actualment, tot i que no hi ha dades concloents, ni en altitud simulada ni real, i amb l'evidència clara que en normòxia el sildenafil no millora el rendiment físic, es continua utilitzant aquesta substància (a vegades en excés) per persones que puguen els alts cims. Aquesta hipotètica millora del rendiment depèn del grau d'hipoxèmia en altitud i de la capacitat de resposta individual a aquest medicament. Aquest article revisa el coneixement actual sobre aquest tema.

© 2015 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Publicat per Elsevier España, S.L.U. Tots els drets reservats.

### 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 evidence that, in normoxia, sildenafil does not improve performance, this drug is being

\* Autor per a correspondència.

Correu electrònic: gviscor@ub.edu (G. Viscor).

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.

## Mecanisme d'acció del sildenafil

A partir del treball de Ghofrani et al.<sup>1</sup> sobre la millora de la capacitat física durant l'exercici en condicions d'hipòxia gràcies a la utilització de sildenafil<sup>1</sup>, diversos estudis han intentat reproduir-ne els resultats. Tanmateix, actualment, encara existeix controvèrsia sobre si l'inhibidor de la fosfodiesterasa tipus 5 (PDE-5) és una substància que pot millorar realment el rendiment en condicions d'hipòxia. El sildenafil ha estat utilitzat per tractar la disfunció erèctil<sup>2</sup> mitjançant la inhibició de la PDE-5, activitat que, al seu torn, augmenta la concentració local del monofosfat de guanosina cíclica (cGMP) i causa, en conseqüència, la vasodilatació mitjançant la inducció de la relaxació de les fibres musculars llises de la paret arterial, especialment del cos cavernós i els pulmons<sup>3</sup>. En els pulmons l'efecte se centra en el tractament de la hipertensió arterial pulmonar (HAP)<sup>4,5</sup> provocada per la vasoconstricció hipòxica general: la resposta de la vasodilatació induïda pel sildenafil disminueix la resistència vascular pulmonar, afavorint l'absorció d'oxigen i l'augment del contingut arterial d'oxigen (CaO<sub>2</sub>). També ha estat utilitzat el sildenafil en pacients de malalties associades a l'HAP, com la insuficiència cardíaca crònica<sup>6,7</sup>, la malaltia pulmonar obstructiva crònica i la fibrosi pulmonar idiopàtica<sup>8-10</sup>. En tots aquests casos, el sildenafil disminuí la pressió arterial pulmonar (PAP) i millorà el rendiment físic dels pacients.

A més d'aquestes consideracions mèdiques, l'efecte del sildenafil en l'HAP i la vasoconstricció pulmonar hipòxica (VPH) també ha despertat l'interès dels investigadors en situacions d'hipòxia moderada o severa en persones sanes. L'exposició aguda a la hipòxia normobàrica o hipobàrica provoca una vasoconstricció pulmonar deguda a la disminució de la pressió de l'oxigen alveolar (PaO<sub>2</sub>), i causa una reducció de la difusió d'oxigen dels alvèols als capil·lars i la minva consegüent del transport d'oxigen als altres teixits<sup>11</sup>. D'altra banda, l'augment de la pressió arterial pulmonar provoca una sobrecàrrega del ventricle dret, i n'afecta la postcàrrega i la despesa cardíaca (CO)<sup>12,13</sup>.

## Hipòxia i exercici

L'exposició a la hipòxia aguda (HA) provoca una reducció de la capacitat aeròbica màxima i afecta directament el rendiment de l'exercici<sup>14-16</sup>. El VO<sub>2max</sub> tendeix a disminuir en proporció directa a la disminució del CaO<sub>2</sub>, que s'esdevé quan augmenta la hipòxia<sup>17,18</sup>. L'exercici exacerba la reducció del CaO<sub>2</sub> degut a l'absorció menor d'O<sub>2</sub> durant l'intercanvi de gasos als pulmons<sup>1,19</sup>, fet que pot augmentar el risc d'edema pulmonar<sup>11,20</sup>, especialment en persones predisposades a patir complicacions associades als ascensos ràpids<sup>21</sup>. Atès

que l'augment de la PAP pot ser un factor important que limita el rendiment durant l'exercici en hipòxia<sup>22</sup>, ha estat proposat i àmpliament utilitzat el sildenafil com un ajut ergogènic potencial de l'activitat física en condicions d'hipòxia, degut als seus possibles beneficis sobre el rendiment esportiu<sup>23-27</sup>. Això podria tenir un interès especial en determinats països, com els Andes o els altiplans d'Àsia central, en què molts esportistes professionals, futbolistes i altres col·lectius d'esports d'equip han d'entrenar o jugar en altituds superiors als 2.500 m. Finalment, l'ús de sildenafil també ha estat presentat amb el nom de «Vitamina V» en alguns fòrums d'Internet, perquè se suposa que millora la hipertrofia muscular dels culturistes i del entusiastes del fitness<sup>28</sup>.

## Efectes del sildenafil durant l'exercici i hipòxia

D'acord amb els estudis realitzats en persones sanes, la combinació dels efectes de l'exercici i la hipòxia després de l'administració de sildenafil proporciona resultats diversos. Els estudis sobre aquest tema presenten una gamma àmplia de dissenys i metodologies que no responen totes les preguntes sobre els beneficis potencials de l'administració de sildenafil en condicions d'hipòxia. Els paràgrafs següents presenten una revisió dels estudis més rellevants sobre l'administració de sildenafil i l'exercici en hipòxia. Tots els estudis tenien un disseny experimental creuat, aleatori, amb cegament doble, amb placebo, llevat del d'Olfert et al.<sup>15</sup>, que tenia un disseny experimental amb cegament i no utilitzà placebo. La taula 1 sintetitza les característiques metodològiques principals dels estudis inclosos.

El primer estudi publicat sobre la relació entre el sildenafil, l'exercici i la hipòxia fou el de Ghofrani et al.<sup>1</sup>. Els autors estudiaren un grup de 14 persones (12 homes i 2 dones) amb experiència prèvia a l'exposició a l'altitud. Es registren les dades dels participants en repòs i durant les proves d'esforç incremental màxim (W<sub>pic</sub>) en 2 situacions diferents: 1) a una altitud de 171 m, respirant amb una màscara amb una barreja de gas hipòxic amb un 10% d'una fracció d'oxigen durant 2 h, i 2) a una altitud de 5.245 m, 8 dies després de l'ascens fins al campament base de l'Everest. En un entorn aleatori controlat i 2 h abans d'avaluar els participants, s'administrà a cada grup una dosi de 50 mg de sildenafil o de placebo. Els resultats mostraren que el sildenafil reduí l'HAP en repòs i durant l'exercici. Després de l'administració de sildenafil, la saturació d'oxigen (SaO<sub>2</sub>) millorà en hipòxia aguda induïda (normobàrica), però no en condicions naturals d'hipòxia de gran altitud (hipobàrica). La CO augmentà en ambdues condicions d'hipòxia, en canvi, les pressions arterials sistèmiques no es van veure afectades

**Taula 1** Resum dels principals aspectes metodològics dels estudis sobre l'efecte de sildenafil en condicions d'hipòxia

Estudi	Subjectes	Exposició a la hipòxia	Tipus d'hipòxia	Dosi de sildenafil	Intensitat de l'exercici
Ghofrani et al. (2004)	12 v + 2 d entrenats	2 h	10% O <sub>2</sub> [HN]	50 mg 1 h abans de la prova	W <sub>pic</sub>
Ghofrani et al. (2004)	14 v entrenats	6 dies	5.400 m-HH	50 mg 1 h abans de la prova	W <sub>pic</sub>
Richalet et al. (2005)	12 v moderadament entrenats	6 dies	NM vs 4.350 m-HH	40 mg 3 vegades al dia	VO <sub>2max</sub> NM (pre) / VO <sub>2max</sub> HH el dies 2,5 / VO <sub>2max</sub> NM (post)
Ricart et al. (2005)	14 v no entrenats	90 min	5.000 m-HH	100 mg 45 min abans de la prova	50% VO <sub>2max</sub> teòric durant 5 min a NM i HH
Hsu et al. (2006)	10 v entrenats	90 min	12,8% O <sub>2</sub> = (3.900 m) [HN]	50/100 mg 1 h abans de la prova	W <sub>pic</sub> NM + 55% del W <sub>pic</sub> 60 min NM + 10 PC / W <sub>pic</sub> HN + 55% 30 min HN + 6 PC
Faoro et al. (2007)	8 v + 6 d no entrenats	1 h	11% O <sub>2</sub> = (5.000 m) [HN] vs 10 dies a 5.000 m [HH]	50 mg 30 min abans de la prova	W <sub>pic</sub>
Kressler et al. (2011)	11 v + 10 d entrenats	1 h	16,2% O <sub>2</sub> = (2.100 m) vs 11% O <sub>2</sub> = (5.000 m) [HN] 12,8% O <sub>2</sub> = (3.900 m) vs 11% O <sub>2</sub> = (5.000 m) [HN]	50 mg 1 h abans de la prova	W <sub>pic</sub> i 55% W <sub>pic</sub> durant 30 min + 15 km (NM vs HN)
Jacobs et al. (2011)	20 v + 15 d entrenats	60 min	12,8% O <sub>2</sub> = (3.900 m) vs 11% O <sub>2</sub> = (5.000 m) [HN]	50 mg 1 h abans de la prova	W <sub>pic</sub> i 55% W <sub>pic</sub> (alt. esp.) durant 30 min + 6 km (NM vs HN)
Olfert et al. (2011)	8 v + 8 d entrenats	90 min	11% O <sub>2</sub> = (5.000 m) [HN]	50 mg 1 h abans de la prova	(W <sub>pic</sub> ) i 15, 45 i 90% del VO <sub>2max</sub>
Toro et al. (2015)	4 v + 4 d	90 min	4.000 m-HH	50 mg 1 h abans de la prova	W <sub>pic</sub> y 60% de W <sub>pic</sub> durant 6 min a NM i HH

alt. esp.: altitud específica; d: dones; HH: hipòxia hipobàrica; HN: hipòxia normobàrica; NM: nivell del mar; PC: prova contrarellotge; v: homes; W<sub>pic</sub>: pic de potència.

pel sildenafil. El W<sub>pic</sub> millorà en un 32% en la hipòxia normobàrica i en un 11% en la hipòxia hipobàrica. La conclusió principal de l'estudi fou que el sildenafil redueix la hipertensió pulmonar hipòxica en repòs y durant l'exercici, molt probablement degut a la reducció de la postcàrrega del ventricle dret, i manté un intercanvi de gasos adequat, la pressió arterial sistèmica i augmenta la capacitat d'esforç durant la hipòxia severa.

Richalet et al.<sup>29</sup> exposaren 12 homes sans (no aclimatats a l'altitud, d'una condició física moderada) durant 6 dies a una altitud de 4.350 m. El tractament consistí en prendre una dosi de 40 mg de sildenafil o de placebo, 3 vegades al dia (a les 8, a les 14 i a les 20). Es mesuraren la pressió arterial sistèmica i pulmonar, la CO i la SaO<sub>2</sub> durant 12 dies, 3 vegades al dia. Els dies 1-3 es mesuraren a nivell del mar (NM), els mesuraments dels dies 5-10 es prengueren a gran altitud (GA), i el 12è dia es prengué, una vegada més, a NM, després de l'exposició a GA. Es realitzaren diverses proves

per mesurar la capacitat d'esforç màxim (W<sub>pic</sub>), 2 de les quals es van fer a NM, una abans de l'ascens i l'altre després de l'ascens, i 2 proves més cada 3 dies en altitud. En la hipòxia, el VO<sub>2max</sub> disminuí del 29 al 25% després de l'administració de sildenafil i del 39 al 35% amb el placebo, però en el segon test realitzat en altitud el VO<sub>2max</sub> fou més elevat que en el primer test, degut a l'aclimatació. Després de l'administració de sildenafil, la VPH disminuí i la SaO<sub>2</sub> fou significativament major en comparació amb el placebo en altitud. La pressió arterial sistèmica i la CO no van ser modificades pel sildenafil. Es concloué que el sildenafil protegeix contra el desenvolupament de la hipertensió pulmonar induïda per l'altitud, millora l'intercanvi de gasos, limita la hipoxèmia induïda per l'altitud i disminueix el rendiment de l'exercici, i no altera els processos fisiològics normals d'aclimatació.

Ricart et al.<sup>30</sup> informaren sobre 2 tests W<sub>pic</sub> (5 min, 50% del VO<sub>2max</sub>) realitzats en dies no consecutius, tant en condi-

cions de normòxia com d'hipòxia hipobàrica (1 h, a una altura simulada de 5.000 m). L'estudi inclouia 14 homes sans sense experiència en GA als quals s'administrà 100 mg de sildenafil o placebo 45 min abans de cada prova. El sildenafil reduí la PAP en repòs i durant l'exercici en hipòxia, en canvi en normòxia no hi hagué canvis associats al fàrmac. La  $\text{SaO}_2$  es mantingué sense canvis durant la normòxia i en hipòxia en repòs, però durant l'exercici en hipòxia la  $\text{SaO}_2$  augmentà lleugerament. La freqüència cardíaca (FC) mostrà un augment menor amb sildenafil en normòxia i hipòxia durant el repòs, durant l'exercici s'incrementà en normòxia, però no varià en hipòxia. Les conclusions principals de l'estudi foren que el sildenafil disminueix la hipertensió pulmonar induïda per l'exposició aguda a la hipòxia i pot caldre la modulació de la PAP. Cal remarcar que l'exercici durant l'exposició a hipòxia hipobàrica simulada fou intens, però molt breu (5 min). La PAP es mesurà als pocs minuts d'arribar a l'altitud simulada, i probablement no s'assolí a la PAP màxima i podria haver estat subestimada.

Hsu et al.<sup>18</sup> reportaren les dades de 10 homes entrenats, ciclistes i triatletes, que realitzaren un test de càrrega de treball màxim ( $W_{\text{pic}}$ ) a NM seguit de 4 proves d'esforç (una pràctica, 3 experimentals). S'utilitzà el mateix procediment durant la respiració de gas hipòxic (12,8% d'oxigen, equivalent a 3.874 m) per simular la GA. Totes les proves d'esforç tingueren un interval de 3 dies com a mínim. Durant les proves experimentals s'administrà aleatòriament un placebo o 100 mg de sildenafil. Les proves es realitzaren en normòxia al 55% del  $W_{\text{pic}}$  durant 60 min, amb 5 min de descans i una cursa contrarellotge de 10 km. En HA es realitzà el test al 55% del  $W_{\text{pic}}$  durant 30 min, amb 5 min de descans, i una prova contrarellotge de 6 km. Al NM, els paràmetres valorats en repòs i exercici no foren modificats per cap dosi de sildenafil, ni durant les proves d'esforç. En HA, durant l'exercici al 55% del  $W_{\text{pic}}$  el sildenafil augmentà la  $\text{SaO}_2$  aproximadament un 5%; la CO augmentà aproximadament un 20%, el volum sistòlic (VS) augmentà al voltant del 17% i la pressió arterial sistòlica es reduí en un 9%. A la prova contrarellotge en hipòxia els resultats mostraren que amb l'ús de sildenafil el temps total fou menor (-15%), i els watts (16%), la CO (8,4%) i la  $\text{SaO}_2$  (5,4%) augmentaren en comparació amb el placebo. Una de les troballes més importants de la recerca fou que 6 subjectes no experimentaren cap millora a la prova contrarellotge en hipòxia després de l'administració de sildenafil, però 4 mostraren una bona resposta a l'administració de sildenafil, ja que augmentaren la durada en un 39%. Els responsius també mostraren augments d'un 25% de CO en repòs i un 32% durant l'exercici (55% del  $W_{\text{pic}}$ ) a GA. Una altra dada remarcable fou que el VS en exercici al 55% del  $W_{\text{pic}}$  després de l'administració de placebo originà un abandonament major en els responsius (26%) que en els no responsius (2,3%), de NM a GA, la qual cosa suggereix una estreta relació entre els valors més alts de VS obtinguts pels enquestats en exercici a NM i la disminució soferta a GA. Degut a què l'HAP no es determinà, no fou possible verificar si els responsius podrien haver tingut major HAP i consegüent reducció d'ompliment cardíac que podria explicar la bona resposta al tractament amb sildenafil. La conclusió principal fou que, en hipòxia aguda, el sildenafil podria millorar la funció cardiovascular, la  $\text{SaO}_2$  i el rendi-

ment en alguns individus (responsius), i també que els responsius amb sildenafil positius potencialment podrien ser identificats per la seva reducció del VS després de l'exposició aguda a la hipòxia.

Faoro et al.<sup>14</sup> valoraren l'efecte de l'administració d'una dosi de 50 mg de sildenafil en 14 subjectes sans (6 dones i 8 homes) no aclimatats a l'altitud. Els mesuraments es realitzaren en normòxia, hipòxia normobàrica aguda (10% de la  $\text{FiO}_2$ , equivalent a 5.500 m) i després de 2 setmanes d'aclimatació a 5.000 m en el Monte Chimborazo considerada com a hipòxia crònica (HC). En repòs, el sildenafil augmentà la FC i la CO, mentre que ambdós disminuïren la resistència vascular pulmonar en normòxia, a GA i HC. La mitjana de la pressió arterial pulmonar també es reduí a GA i HC, malgrat que la pressió arterial pulmonar sistòlica disminuí només a GA. Durant l'exercici a GA, el sildenafil augmentà el  $\text{VO}_{2\text{max}}$ , el pols d' $\text{O}_2$ , l'FC i la  $\text{SaO}_2$ . En HC, el sildenafil augmentà el  $\text{VO}_{2\text{max}}$  i el pols d' $\text{O}_2$ . Concloueren que el sildenafil podria augmentar la capacitat d'exercici en hipòxia normobàrica aguda, degut a la millora de l'oxigenació arterial, per comptes d'un efecte hemodinàmic. El sildenafil, tot i que augmentà el  $\text{VO}_{2\text{max}}$  i la  $\text{SaO}_2$  a GA, no millorà la càrrega màxima de treball o la taxa d'intercanvi respiratori.

Kressler et al.<sup>31</sup> analitzaren 21 ciclistes i triatletes entrenats (11 homes i 10 dones). Per determinar la capacitat de rendiment individual, tots els subjectes realitzaren 3 tests  $W_{\text{pic}}$ , un a NM i dos a GA normobàrica. Després de l'administració aleatoritzada de 50 mg de sildenafil o placebo, es realitzaren 2 tests a GA normobàrica (3.900 m, equivalent al 12,8% de la  $\text{FiO}_2$ ) i 2 a una altitud normobàrica moderada (2.100 m, equivalent a 16,2% de la  $\text{FiO}_2$ ). Cada test experimental consistí en 30 min al 55% del  $W_{\text{pic}}$  d'altitud específica seguit d'una prova contrarellotge de 15 km. El sildenafil no afectà significativament el  $W_{\text{pic}}$ , la FC, el VS, la CO ni la  $\text{SaO}_2$  en comparació amb el placebo a GA. A les proves experimentals al 55% del  $W_{\text{pic}}$  després de l'administració de sildenafil en altitud moderada, la FC i la CO foren més elevades que en el placebo. A la prova contrarellotge, el sildenafil no en millorà el rendiment. De fet, el sildenafil a altitud moderada redueix significativament la potència mitjana (-4%) així com el test de velocitat (-2%) en comparació amb el placebo. El sildenafil incrementà significativament els valors de la  $\text{SaO}_2$  a GA (3%). Es concloué que el sildenafil tingué poca o nul·la influència en el subministrament d'oxigen en repòs o durant l'exercici, ja que no millorà la  $\text{SaO}_2$ , la CO, el  $W_{\text{pic}}$  ni el rendiment en la prova contrarellotge en homes i dones a altitud moderada o alta. Concloueren que la magnitud dels efectes del sildenafil podria estar determinada per l'altitud geogràfica i el grau d'hipòxia posterior, i proposaren que els efectes beneficiosos potencials del sildenafil durant l'exercici és poc probable que s'obtinguin a altituds menors de 4.000 m.

Jacobs et al.<sup>32</sup> estudiaren 35 subjectes entrenats (20 homes i 15 dones, ciclistes i triatletes) que realitzaren un test  $W_{\text{pic}}$  a NM i un altre a GA simulada (12,8%  $\text{FiO}_2$  o 3.900 m). Després, es realitzaren 3 proves d'esforç experimental (30 min al 55% de la capacitat d'altitud específica + 6 km de contrarellotge), una a NM i les altres 2 en simulació de GA després d'ingerir un placebo o 50 mg de sildenafil, amb un interval de 48 h, com a mínim, entre les proves. L'administració de sildenafil no afectà significativament les variables

cardiovasculars i hemodinàmiques en repòs o durant l'exercici, ni millorà el rendiment ni la producció d'energia en la majoria d'homes o dones en comparació amb els que prengueren placebo. Tanmateix, el sildenafil evidencià uns valors de  $\text{SaO}_2$  significativament majors en dones durant l'exercici, en comparació amb el placebo a GA. L'eficàcia de sildenafil durant l'exercici en condicions d'hipòxia semblà que es relacionava amb la capacitat d'augmentar el subministrament d'oxigen i que els efectes posteriors depenien de la intensitat de la hipòxia i la susceptibilitat individual a la VPH. Tal vegada un percentatge molt petit d'homes i dones entrenats en resistència pogueren obtenir millores en el rendiment aeròbic, després de l'administració de sildenafil a una altura simulada de 3.900 m.

Olfert et al.<sup>15</sup> compararen l'efecte de sildenafil i bosentan en 16 atletes (8 homes i 8 dones). Cada subjecte realitzà 2 proves de  $\text{VO}_{2\text{max}}$  amb un interval màxim de 2 dies: un dia en normòxia i un altre en hipòxia normobàrica (0,11% de la  $\text{FiO}_2$ , equivalent a 5.000 m). Una setmana després, els subjectes realitzaren un test progressiu submàxim a intensitats de 15% (lleugera), 45% (moderada) y 90% (intensa) del  $\text{VO}_{2\text{max}}$  en la hipòxia. Una setmana més tard, els subjectes realitzaren una prova submàxima progressiva de  $\text{VO}_{2\text{max}}$  en hipòxia a intensitats del 15% (lleugera), del 45% (moderada) i del 90% (intensa). La durada de l'exercici a cada intensitat fou de 5 min, llevat de la última intensitat, que depenia de la capacitat individual per completar la càrrega de treball programada. Els subjectes reberen només un tipus de tractament sense informar quin fàrmac fou administrat (no s'utilitzà placebo). El mateix exercici es realitzà 1 h abans i 1 h després de prendre una dosi única de sildenafil (50 mg) o bosentan (62,5 mg) el mateix dia. Ambdós fàrmacs causaren un augment lleuger, però significatiu, de la pressió parcial d'oxigen a la sang arterial ( $\text{PaO}_2$ ) i la  $\text{SaO}_2$  (3-4%) en repòs i durant l'exercici en hipòxia, tant en homes com en dones. D'altra banda, disminuï la pressió parcial del diòxid de carboni a la sang arterial ( $\text{PaCO}_2$ ), però només quan s'administrà sildenafil. No hi hagué canvis significatius en la ventilació ni en altres paràmetres arterials. L'FC en repòs i durant l'exercici augmentà significativament després de l'administració tant de sildenafil com de bosentan en tots els subjectes. S'evidenciaren efectes relacionats amb el gènere en les dones, que mostraren major  $\text{PaO}_2$  i  $\text{SaO}_2$  en comparació amb els homes durant l'exercici, després de l'administració d'ambdós fàrmacs. Per tant, el sildenafil i el bosentan milloraren l'intercanvi de gas pulmonar en homes i dones sans en hipòxia. Tanmateix, no es pogué valorar si la lleugera millora de l'oxigenació arterial ( $\text{PaO}_2$ ) responia a un rendiment físic millor en hipòxia. És suggeridora la possibilitat que durant l'exercici hipòxic la millora de la  $\text{PaO}_2$  podria ser fisiològicament rellevant, però encara és elusiva l'evidència de la millora del rendiment de la capacitat d'esforç en persones sanes que utilitzen el sildenafil.

El nostre grup de treball realitzà un estudi transversal de cegament doble a 11 voluntaris no aclimatats a l'altitud per determinar els efectes del sildenafil sobre els paràmetres cardiovascular, respiratori i metabòlic en normòxia i durant l'exposició aguda a la hipòxia hipobàrica (4.000 m) en repòs i durant les proves d'esforç màxim i submàxim (60%  $\text{VO}_{2\text{max}}$ ). Una hora abans de l'inici de la prova s'administrà sildenafil

(100 mg) o placebo per via oral. La primera fase (test incremental màxim) començà amb 20 W, i se n'afegiren 20 cada minut fins a l'extenuació. La segona fase consistí en una prova d'intensitat submàxima, que es perllongà durant 6 min al 60% de la càrrega màxima de treball assolit a la primera fase. El descans entre cada una de les 2 fases fou d'uns 30 min, fins a la recuperació de la freqüència cardíaca basal. Es concloué que, en condicions de normòxia, el sildenafil no afectà el rendiment. Igualment, tampoc no hi hagué diferències significatives en els paràmetres cardiovasculars i respiratoris en condicions d'hipòxia en repòs o durant l'exercici. L'ús del sildenafil per millorar el rendiment físic en subjectes no aclimatats no es confirma amb les nostres dades<sup>33</sup>.

En aquesta revisió hem inclòs una metanàlisi realitzada per Xu et al.<sup>34</sup> sobre els efectes del sildenafil a GA, malgrat que no inclogueren dades sobre els efectes del sildenafil durant l'exercici. Aquests autors analitzaren 5 articles, 3 dels quals han estat comentats anteriorment<sup>1,14,29</sup>. S'evidencià que l'administració de sildenafil pogué mitigar l'augment de la PAP en hipòxia induïda per l'exposició. D'altra banda, els símptomes del mal agut de muntanya no es van alleugerir amb el tractament amb sildenafil.

La taula 2 presenta un resum amb els diferents paràmetres cardiovasculars, ventilatoris i metabòlics valorats en diversos estudis. Les variables cardiovasculars que experimentaren més canvis, després d'administració de sildenafil, foren la FC, la CO i la  $\text{SaO}_2$ , mostrant una certa tendència a augmentar-ne els valors en hipòxia. Tanmateix les dades no són categòriques, ni en repòs ni durant l'exercici. La pressió arterial (sistòlica, diastòlica i mitjana)<sup>1,18,29,31,32</sup> i el volum sistòlic<sup>18,31,32</sup> gairebé no es veieren afectats. Els paràmetres de la funció pulmonar (ventilació, volum tidal, freqüència respiratòria i taxa d'intercanvi respiratori) no es veieren afectats pel fàrmac<sup>14,15,18,30</sup>. Finalment, els valors de l'exercici, com el  $W_{\text{pic}}$ <sup>1,14,15,18,29,31,32</sup> o el  $\text{VO}_{2\text{max}}$ <sup>14,29</sup>, no són gens concloents, de manera que no es pot afirmar que el sildenafil millori significativament el rendiment durant l'exposició a la hipòxia aguda, independentment de la seva naturalesa normobàrica o hipobàrica.

## Hipòxia normobàrica versus hipobàrica

Una qüestió important que cal tenir en compte, en comparar tots els estudis citats, consisteix en considerar la diferència en les condicions d'hipòxia (simulada o natural), el tipus d'hipòxia (normobàrica o hipobàrica) a què foren exposats els subjectes, perquè alguns estudis mostraren diferències entre l'exposició a la hipòxia normobàrica i a la hipobàrica<sup>35-39</sup>. En comparar ambdós tipus d'hipòxia, un estudi identificà que la hipòxia hipobàrica condueix a una hipoxèmia, hipocàpnia i alcalosi major, i a una  $\text{SaO}_2$  de la sang més baixa que en condicions normobàriques. Aquestes diferències fisiològiques podrien ser el resultat d'un augment de la ventilació de l'espai mort, probablement relacionat amb la pressió baromètrica reduïda en hipòxia hipobàrica<sup>38</sup>. Un altre estudi mostrà que algunes variables de la variabilitat del ritme cardíac es veieren afectades en la hipòxia hipobàrica, però no en la hipòxia normobàrica<sup>35</sup>. Tanmateix, cal considerar com a possibles canvis d'aquestes diferències

**Taula 2** Resum del canvis dels paràmetres fisiològics segons els articles revisats després de l'administració de sildenafil vs placebo

Paràmetres	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-GrAh; ↓ Ex, HAn-GrAh	↓, GrAh	↔ R-Ex; Nm; ↓ R-Ex, HAh	—	↓ R, HAn-HC	—	—	—	—
W <sub>pic</sub> (W)	↑ Ex, HAn-GrAh	↑, GrAh	—	↔ PC, Nm; ↑ PC, HAn	↔ Ex, HAn-HC	↓ PC HMn; ↔ PC HAn	↔ 55%, Han; ↔ PC, HAn	↔ HAn	↔ R-Ex/60%; Nm-GrAh
PAS (mmHg)	↔ R, HAn-GrAh; ↔ Ex, HAn-GrAh	↔, GrAh	—	↔ 55%, Nm; ↓ 55%, HAn	—	↔ R; ↔ 55%, HMn-HAn	↔ R, 55%, HAn	—	↔ R-Ex/60%; Nm-HAh
FC (batecs/min)	↔ R, HAn-GrAh; ↔ Ex, HA; ↔ Ex, HAn	↓, GrAh	↑ R, Nm-HAh; ↑ Ex, Nm; ↔ Ex, HAh	↔ 55% – PC, Nm; ↔ 55% – PC, HAn	↑ R, Nm-HAn-HC; ↑ Ex, HC; ↔ Ex, HAn	↑ 55% HMn; ↔ Han; ↔ PC HMn-HAn	↑ R (v), Han; ↔ 55%, Han; ↔ PC, HAn	↑ HAn	↔ R-Ex/60%; Nm-HAh
SaO <sub>2</sub> (%)	↔ R, HAn-GrAh; ↑ Ex, HAn; ↔ Ex, GrAh	↑, GrAh	↔ R, Nm-GrAh; ↔ Ex, Nm; ↑ Ex, HAh	↔ 55%-PC, Nm; ↑ 55%-PC, HAn	↔ R, Nm-HAn-HC; ↑ Ex, Han; ↔ Ex, Nm-HC	↑ 55% GrAh-PC Han; ↑ HMn; ↔ R, HMn-HAn	↑ 55% (d), HAn	↑ HAn	↔ R-Ex/60%; Nm-GrAh
CO (l/min)	↑ R, HAn; ↔ R, GrAh; ↑ Ex, HAn-GrAh	↔, GrAh	—	↔ 55%-PC, Nm; ↑ 55%-PC, HAn	↑ R; Nm, HAn-HC	↑ 55% HMn; ↔ HAn	↔ R, 55%, HAn	—	↔ R-Ex/60%; Nm-GrAh
PAS (mmHg)	—	↔, GrAh	—	—	—	↔ R, 55%, HMn-HAn	↔ R, 55%, HAn	—	↔ R-Ex/Nm; ↓ 60%; GrAh
VO <sub>2max</sub>	—	↑, GrAh	—	—	↑ Ex, Han; ↔ Ex, HC	—	—	—	—
FR (resp. min <sup>-1</sup> )	—	—	↔ R-Ex, Nm-HAh	—	—	—	—	—	↔ R-Ex/60%; Nm-GrAh
V <sub>T</sub> (l min <sup>-1</sup> )	—	—	↔ R-Ex, Nm-HAh	—	—	—	—	—	↔ R-Ex/60%; Nm-HAh

**Taula 2** (Continuació)

Paràmetres	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)
Efe (%)	—	—	↔ R-Ex, Nm-HAh	—	—	—	—	—	—
$V_E$ (l min <sup>-1</sup> )	—	—	↔ R-Ex, Nm-GrAh	—	↔ Ex, Nm-HAn-HC	—	—	↔ HAn	↔ R-Ex/60%; Nm-GrAh
VS (ml batec <sup>-1</sup> )	—	—	—	↔ 55% – PC, Nm; ↔ 55%, HAn; ↓ PC, HAn	—	↔ HMn-HAn	↔ R, 55%, HAn	—	↔ R-Ex/60%; Nm-GrAh
IEP	—	—	—	↔ 55%, Nm-HAn	—	↔ R, 55%, HMn-HAn	↔ 55%, HAn	—	—
PC (min)	—	—	—	↔ 55%-PC, Nm; ↓ PC, HAn	—	↑ PC HMn; ↔ HAn	↔ PC, HAn	—	—
TIO	—	—	—	↔ 55%, Nm	↔ Ex, HAn-HC	—	—	↔ HAn	↔ R-Ex/60%; Nm-GrAh
PAM (mmHg)	—	—	—	—	↔ R, HAn-HC	—	—	—	↔ R-Ex/60%; Nm-GrAh
Pols d'O <sub>2</sub> (ml batec <sup>-1</sup> )	—	—	—	—	↑ Ex, HAn; ↔ Ex, HC	—	—	—	↔ R-Ex/60%; Nm-GrAh
$V_E/VCO_2$ (l)	—	—	—	—	↔ Ex, HAn-HC	—	—	—	↔ R-Ex/60%; Nm-GrAh
VO <sub>2</sub> (l min <sup>-1</sup> )	—	—	—	↔ 55%, Nm	↔ Ex, HAn-HC	—	—	↔ HAn	↔ R-Ex/60%; Nm-GrAh
Velocitat (km h <sup>-1</sup> )	—	—	—	—	—	↓ PC HMn; ↔ HAn	—	—	—
VCO <sub>2</sub> (l min <sup>-1</sup> )	—	—	—	—	—	—	—	↔ HAn	↔ R-Ex/60%; Nm-GrAh

↑: augment de sildenafil comparat amb el placebo; ↓: disminució de sildenafil comparat amb el placebo; ↔ sense canvis; —: sense valorar; 55%: 55% del VO<sub>2max</sub>; 60%: 60% de la W<sub>pic</sub> obtinguda en el test màxim; CO: despesa cardíaca; (d): dones; Efe: efracció d'ejecció; Ex: exercici; FC: freqüència cardíaca; FR: freqüència respiratòria; GrAh: gran altitud (hipobàrica); HAh: hipòxia aguda (hipobàrica); HAn: hipòxia aguda (normobàrica); HC: hipòxia crònica; HMn: hipòxia moderada (normobàrica); IEP: índex d'esforç percebut; Nm: normòxia; PAM: pressió arterial mitjana; PAP: pressió arterial pulmonar; PAS: pressió arterial diastòlica; PAS: pressió arterial sistòlica; PC: prova contrarellotge; pols d'O<sub>2</sub>: pols d'oxigen; R: repòs; resp.: respiracions; SaO<sub>2</sub>: saturació d'oxigen arterial; TIO: taxa d'intercanvi d'oxigen; (v): homes; VCO<sub>2</sub>: producció de diòxid de carboni; V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>: equivalent respiratori del diòxid de carboni; V<sub>E</sub>: volum d'aire aspirat; VO<sub>2</sub>: consum d'oxigen; VO<sub>2max</sub>: consum màxim d'oxigen; VS: volum sistòlic; V<sub>T</sub>: volum tidal; W<sub>pic</sub>: pic de potència.

altres factors, com el temps d'exposició a la hipòxia, la història prèvia d'acimatació, la temperatura o la humitat. D'altra banda, la reduïda grandària de les mostres de molts estudis també pot limitar les conclusions que es puguin extreure dels resultats<sup>39</sup>.

## Conclusions

Com que la recerca inicial sobre els efectes del sildenafil sobre la circulació pulmonar es realitzà amb pacients amb malaltia pulmonar, molt aviat es pogué confirmar que el sildenafil és un vasodilatador eficaç de les artèries pulmonars també de les persones sanes, tant en hipòxia hipobàrica com en condicions normobàriques<sup>1,14,29,30</sup>.

Això no obstant, s'ha descartat tota millora del rendiment en condicions de normòxia després de l'administració de sildenafil. No existeix evidència científica sobre l'ús del sildenafil com a substància ergogènica en condicions de normòxia, o la combinació de sildenafil amb esteroides anabolitzants per aconseguir una oxigenació millor de les fibres musculars i provocar-ne la hipertròfia.

Malgrat l'ambigüitat habitual respecte a la capacitat real del sildenafil per millorar el rendiment esportiu, els estudis coincideixen en què l'eficàcia del sildenafil durant l'exercici en altura està relacionada amb la seva capacitat de millora del subministrament d'oxigen i augmentar la SaO<sub>2</sub> i/o la despesa cardíaca. Sembla que la magnitud d'aquests efectes està determinada per la severitat de la hipoxèmia i la hipòxia i per la susceptibilitat de l'individu a la vasoconstricció pulmonar hipòxica i la resposta individual a l'efecte del fàrmac.

Segons les dades actuals, no sembla probable que el sildenafil pugui exercir efectes beneficiosos de subministrament d'oxigen o de CaO<sub>2</sub> durant l'exercici intens a altituds inferiors a 4.000 m. Tenint en compte que, llevat dels alpinistes, no hi ha cap altre esport que es practiqui a aquesta altitud, l'ús de sildenafil com a ajut ergogènic sembla ineficaç. En canvi, aquest medicament pot causar possibles efectes adversos, com ara mal de cap, hipotensió i altres desequilibris cardiovasculars i hemodinàmics.

Encara falten estudis sobre els efectes de sildenafil o d'altres inhibidors de la PDE-5 (tadalafil o vardenafil) en altitud. La dosi del medicament, el grau d'acimatació dels subjectes i la intensitat de l'exercici són variables que cal controlar per tal de valorar els efectes beneficiosos reals sobre el rendiment de l'exercici durant l'exposició hipòxica aguda.

## Conflicte d'interessos

Els autors manifesten que no participen en cap associació ni organització o entitat amb un interès econòmic (com ara honoraris, beques de recerca, participació en agències de conferenciant, afiliació, ocupació, consultoria, propietat d'accions o una altra participació en accionariat, i testimoni d'experts o acords de llicència o patent), o un interès econòmic (com ara relacions personals o professionals, filiacions, coneixements o idees) sobre el tema o els materials tractats en aquests manuscrit.

## Bibliografia

- 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.
- Palmer BF. Physiology and pathophysiology with ascent to altitude. *Am J Med Sci.* 2010;340:69-77.
- Swenson ER. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *High Alt Med Biol.* 2013;14:101-10.
- Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JPT. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev.* 2012;92:367-520.
- 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.
- Olfert IM, Loeckinger A, Tremel 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.
- West JB. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann Intern Med.* 2004;141:789-800.
- 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.
- 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.
- Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52:456-66.
- Bärtsch P, Mairbäurl 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 a: <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 a: [http://futbol.as.com/futbol/2013/02/25/internacional/1361823526\\_821123.html](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 a: <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 a: <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 a: <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 a: <http://www.livestrong.com/article/311616-sildenafil-and-bodybuilding/>
29. Richalet J-P, Gratadour 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, Pagès T, Javierre C, Viscor G. Sildenafil does not improve exercise capacity under acute hypoxia exposure. *Int J Sports Med*. 2015 (en premsa).
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.