

RENDIMIENTO DEPORTIVO EN LA ALTURA. EFECTO DEL SILDENAFIL

ROBERTO M. PEIDRO

*Instituto de Medicina del Deporte y Rehabilitación de Futbolistas Argentinos Agremiados (IMDYR),
Centro Cardiológico Salud, Buenos Aires, Argentina*

Resumen La presión barométrica y la presión parcial de O₂ disminuyen con la altura y la hipoxia hipobárica generada es la responsable de las enfermedades relacionadas con la altitud y del deterioro del rendimiento deportivo. Las adaptaciones fisiológicas a la altura son múltiples y contribuyen a la alteración de las diferentes cualidades atléticas. Se ha planteado que el deterioro del VO₂ podría estar asociado a incrementos de la resistencia vascular pulmonar, así como a una alteración de la difusión pulmonar de óxido nítrico. La eficacia para el tratamiento de la hipertensión pulmonar demostrada por el sildenafil ha llevado a sugerir que su indicación para competencias en altura podría mejorar el rendimiento. Las investigaciones demuestran resultados diferentes según el nivel de altitud y los tiempos e intensidades del ejercicio. Algunos muestran mejoras del rendimiento, aunque no en todos los participantes. Existen condiciones individuales que podrían resultar en efectos mayores, menores o nulos. En esta presentación se analizan los efectos de la altura sobre la capacidad de esfuerzo, se muestran estudios, efectos colaterales eventuales y repercusiones del empleo de sildenafil para mejorar el rendimiento deportivo en altura. El médico deberá conocer en cada deportista los efectos colaterales individuales que podrían surgir y que influirían negativamente sobre la salud y el rendimiento.

Palabras clave: deporte en altura, sildenafil, hipertensión pulmonar

Abstract *Sildenafil and exercise performance at altitude.* Barometric pressure and partial oxygen pressure decrease with increasing altitude. Hypobaric hypoxia produced is responsible for altitude-related diseases and it can cause severe decrements in exercise performance. The physiological adaptations to the altitude are multiple and they contribute to alter different athletic qualities. The VO₂ worsening could be associated to increased pulmonary vascular resistance and nitric oxide diffusion alteration. Performance impairments at altitude can also be accentuated by hypoxia-induced elevations in pulmonary arterial pressure. Clinical studies have demonstrated the beneficial effects of sildenafil on the treatment of pulmonary hypertension. These effects have led to suggest that its indication for competitions at altitude might improve athletic performance. The investigations demonstrate different results depending on the altitude level and times and intensities of exercise. Some studies show performance improvements, although not in all participants. Individual responses vary widely between different athletes. This presentation examines the effects of altitude on exercise capacity and shows studies about the use of sildenafil to improve sport performance. This text also discusses the possible side effects and implications for the use of sildenafil in athletes, indication that is not the basic one of the drug. The physicians must know in each athlete the individual sildenafil side effects that could arise and that would influence negatively on health and performance.

Key words: altitude exercise, sildenafil, pulmonary hypertension

Aspectos fisiológicos

La presión parcial de O₂ disminuye con la altura, lo que se traduce en una caída de la presión de O₂ alveolar y de su difusión. Esta hipoxia hipobárica es responsable de las enfermedades relacionadas con la altitud y del deterioro del rendimiento deportivo^{1, 2}. El deterioro del máximo consumo de O₂ (VO₂) es evidente a partir de los 1500 metros de altitud y desciende 1-1.5% cada 100 metros de

ascenso debido a tres mecanismos 1) caída de la presión inspirada de O₂, 2) deterioro del intercambio gaseoso pulmonar, y 3) reducción del volumen minuto y del flujo sanguíneo a las extremidades inferiores en el máximo esfuerzo. La respuesta cardiovascular inicial ante la altura es un incremento del volumen minuto por aumento de la frecuencia cardíaca mientras que el volumen sistólico no se modifica y la presión arterial sistémica puede aumentar en forma leve a moderada. A medida que pasan los días de permanencia en altura la presión arterial sistémica y el volumen minuto tienden a normalizarse, en tanto la frecuencia cardíaca sigue elevada y el volumen sistólico disminuye. La función sistólica ventricular izquierda puede incrementarse al inicio del ascenso para luego normalizar-

Recibido: 15-IV-2015

Aceptado: 23-VII-2015

Dirección postal: Roberto M. Peidro, Centro Cardiológico Salud, Coronel D'Elía 1699, 1824 Lanús Oeste, Buenos Aires, Argentina
e-mail: rpeidro009@hotmail.com

se o disminuir mientras el llenado diastólico se deteriora en forma leve y sostenida³.

El aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) es una consecuencia temprana del ascenso a grandes alturas que ocurre en los primeros segundos y una segunda fase a los 30- 120 minutos, atribuida a la vasoconstricción pulmonar hipóxica, mientras que el remodelamiento vascular lo es en las exposiciones crónicas^{4,5}. La reducción de la PAP en habitantes de altura cuando bajan a nivel del mar es lenta y refleja el remodelamiento vascular pulmonar por la exposición crónica a la altura. En habitantes permanentes de grandes alturas se observan reducciones de la dilatación en la arteria radial mediada por óxido nítrico por una respuesta hiperémica reducida, lo que sugiere un compromiso endotelial en el aumento de la PAP, así como cambios de la microcirculación⁶. Si bien el flujo sanguíneo en la arteria pulmonar aumenta con el ejercicio, las presiones pulmonares son constantes en alturas inferiores a los 3000 metros. Al superar estos niveles la hipoxia hipobárica induce una vasoconstricción pulmonar hipóxica con aumento de resistencia pulmonar e incremento de las presiones⁷. La hipertensión pulmonar puede alcanzar cifras de 100 mmHg durante ejercicios extenuantes. Algunos individuos presentan falla derecha, secundaria a hipertensión pulmonar, que contribuiría a la disminución de la capacidad de ejercicio⁸.

La vasoconstricción pulmonar hipóxica favorece la caída de la saturación de O₂ y provoca vasoconstricción pulmonar heterogénea con alteraciones de la ventilación-perfusión⁷. El aumento de la PAP puede deteriorar el intercambio gaseoso por edema intersticial y alveolar y reducir el gasto cardíaco máximo con disminución del transporte de O₂ al músculo esquelético⁹. Los datos sobre función ventricular derecha en altura son escasos y existen controversias sobre las causas de la mejoría en la capacidad de ejercicio con vasodilatadores pulmonares, aunque la disminución de la postcarga del ventrículo derecho podría explicarla, al menos en parte¹⁰.

Otros síntomas de la exposición a la altura, aparte del "mal de montaña", son las cefaleas, los trastornos del sueño y la fatiga. Sus causas no son claras y no hay un mecanismo común que explique todos los síntomas. Hay evidencias sobre un leve edema cerebral vasogénico que aumentaría la presión intracraneana y produciría las cefaleas de la altura¹¹ en tanto el aumento observado en el diámetro de la vaina del nervio óptico es un signo indirecto del aumento de presión intracraneana¹².

Sildenafil y deporte en altura

La vasoconstricción pulmonar hipóxica con incremento en las presiones pulmonares podría influir en la falta de adaptación al esfuerzo. En las mediciones ecocardiográficas y de capacidad de difusión pulmonar de óxido

nítrico y monóxido de carbono, en reposo y esfuerzo a nivel del mar y durante expediciones a la altura, se observó que el deterioro del VO₂ podría asociarse a una mayor resistencia vascular pulmonar y cambios en la difusión pulmonar de óxido nítrico^{13, 14}. Esto sugiere que una mejoría de esas variables permitiría el aumento de la capacidad aeróbica y un menor costo ventilatorio. Se han publicado recuperaciones parciales (10 a 25%) del VO₂ con vasodilatadores pulmonares específicos¹⁵.

La 5-fosfodiesterasa (5PDE) es una enzima responsable de la degradación del guanosin-monofosfato cíclico (GMPc) que interviene en la regulación de la contracción del músculo liso, aumentando las acciones vasodilatadoras del óxido nítrico. La inhibición de la enzima promueve la acumulación y el aumento en la actividad del GMPc. El citrato de sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la 5PDE y, además de su uso en la disfunción eréctil, tiene un efecto beneficioso en la hipertensión pulmonar por la vasodilatación de las arterias pulmonares¹⁶⁻¹⁸. También se observaron disminuciones de la PAP con sildenafil en habitantes de lugares con alturas superiores a los 2 500 metros^{19, 20}.

Estos efectos llevaron a su aplicación para mejorar el rendimiento deportivo en altura, a partir de un mayor flujo de salida del ventrículo derecho por disminución de la hipertensión pulmonar hipóxica. Las investigaciones en animales y humanos en condiciones de hipoxia normobárica, hipoxia hipobárica simulada y ascensos reales a grandes alturas ofrecen perspectivas distintas sobre los eventuales beneficios. Algunas discrepancias surgen de dificultades tecnológicas, diferencias de diseño y escaso número de participantes. Con respecto a las investigaciones en reposo en condiciones de hipoxia aguda a nivel del mar e hipoxia en altura, la mayor parte de ellas coinciden en mejorías en los valores de presión pulmonar con el uso de sildenafil. En ratones, el sildenafil participa en el remodelado arterial generado por la exposición crónica a la altura, demostrando así la disminución de las presiones pulmonares a través de este mecanismo²¹.

En un metaanálisis, que incluyó 5 estudios con 132 sujetos recibiendo sildenafil contra placebo, la droga atenuaba la hipertensión pulmonar sistólica, pero sin beneficios sobre la saturación de O₂, la frecuencia cardíaca y los síntomas de mal de montaña²². Estos datos, sumados a estudios que señalan un empeoramiento de los síntomas de mal de montaña con sildenafil, generan dudas sobre su utilidad en deportistas que compiten en altura, porque el deterioro del rendimiento responde a mecanismos diversos²³.

En condiciones de hipoxia grave a grandes alturas el sildenafil mejora entre 11 y 32% la capacidad de trabajo²⁴. Aunque mejoró la potencia aeróbica máxima con respecto al placebo, el VO₂ máximo fue menor al obtenido a nivel del mar²⁵. No hay mejorías con el uso de inhibidores de la 5PDE en el rendimiento deportivo en normoxia a nivel

del mar²⁶. La WADA (Agencia Mundial Anti-Dopaje) no considera a los inhibidores de la 5PDE como drogas asociadas al dopaje, y los proyectos financiados por ella concluyen en que es baja la probabilidad que estas drogas ejerzan efectos beneficiosos sobre el rendimiento deportivo en alturas inferiores a los 4000 metros, donde se desarrollan la mayor parte de las competencias^{27, 28}.

Existen condiciones individuales, aún no determinadas, que podrían resultar en mayores, menores o nulos efectos sobre el rendimiento en los exámenes de ejercicio en altura, lo que sugiere la existencia de deportistas respondedores al sildenafil (hasta un 39% de mejoría del rendimiento en pruebas de ejercicio) y no respondedores (menos de 1% de mejoría)²⁶. En los respondedores se notaron aumentos mayores del volumen minuto y del volumen sistólico inducidos por la droga durante el ejercicio con una mayor disminución del volumen sistólico en reposo en altura, infiriéndose que la vasoconstricción pulmonar hipóxica podría ser mayor y generar menor lleno cardíaco. Es posible, entonces, que respondan más al sildenafil en ejercicio aquellos que tengan mayor vasoconstricción pulmonar hipóxica en reposo, ya que la causa del menor rendimiento físico estaría más ligada a los aumentos de la PAP.

Es posible que en grandes alturas el sildenafil mejore la tolerancia al ejercicio más allá de la administración de O₂ y la aclimatación. Se convertiría de esta manera en una alternativa para los ascensos, aunque son necesarias nuevas investigaciones con diseños aleatorizados y controlados y mayor número de participantes. Los datos disponibles hasta el momento no han demostrado que el uso del sildenafil conduzca a un rendimiento físico similar al logrado al nivel del mar. No resulta extraña esta observación ya que la presión inspirada de O₂ y la presión de oxígeno alveolar bajas resultan en menores fuerzas para la difusión del O₂ en los tejidos. Es necesario tener en cuenta, entonces, que los efectos de la altura sobre el desarrollo de síntomas y el deterioro del rendimiento físico en ejercicio responden a varios factores.

Los residentes en la altura tienen un rendimiento físico superior a los deportistas con igual nivel de entrenamiento procedentes del llano. Esto implica una ventaja durante competencias en altura con respecto a aquellos no aclimatados. Quedan en el terreno de la discusión las implicancias éticas de esta situación de "ventaja deportiva". Al tener en cuenta que el sildenafil podría disimular el deterioro del rendimiento generado por la hipoxia hipobárica, sumado al hecho de no formar parte de las sustancias consideradas prohibidas, resulta tentadora su utilización antes de las competencias. La droga es una herramienta promisoriosa para disminuir el deterioro del rendimiento deportivo en altura, aunque los resultados son todavía contradictorios y existe considerable variación individual. Por otro lado, sería importante conocer su utilidad en la

prevención de eventos graves como el edema agudo de pulmón de la altura.

El uso del sildenafil para el rendimiento físico en altura no tiene su indicación aprobada. Los efectos colaterales graves son muy poco frecuentes, más aún en personas jóvenes y saludables, y los síntomas descritos con mayor prevalencia con respecto al placebo incluyen cefaleas, dispepsia, congestión nasal, visión anormal, diarrea y mareos. La aparición de tales síntomas en un deportista sano en plena competencia podría influir en forma negativa en su rendimiento y su indicación debe ser realizada por un médico con conocimiento pleno de los riesgos y beneficios, mientras que es necesario educar al deportista y su entorno para evitar la automedicación.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Venegas P. Entrenamiento en altitud: Fundamentos fisiológicos y efectos sobre el rendimiento. *Arch Soc Chil Med Deporte* 2000; 45: 139-50.
2. Lozada B. El deporte en altura. En: Peidro R. Medicina, ejercicio y deportes. Centro Editor Fundación Favalaro, Buenos Aires: 1996, p 417-45.
3. Dedobbeleer C, Hadeji A, Pichon A, Villafuerte F, Naeije R, Unger P. Left ventricular adaptation to high altitude: speckle tracking echocardiography in lowlanders, healthy highlanders and highlanders with chronic mountain sickness. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31: 743-52.
4. Wilkins M, Ghofrani H, Weissmann N, Aldashev A, Zhao L. Pathophysiology and treatment of high-altitude pulmonary vascular disease. *Circulation* 2015; 131: 582-90.
5. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev* 2012; 92: 367-520.
6. Bruno R, Cogo A, Ghiadoni L, et al. Cardiovascular function in healthy Himalayan high-altitude dwellers. *Atherosclerosis* 2014; 236: 47-53.
7. Gotshall R.W. Phosphodiesterase 5 inhibitors (sildenafil) to enhance altitude exercise performance? *JEP online* 2007; 10: 4-24.
8. Huez S, Faoro V, Vachieri JL, Unger P, Martinot JB, Naeije R. Images in cardiovascular medicine. High-altitude-induced right-heart failure. *Circulation* 2007; 6: e308-9.
9. Naeije R. Pro: hypoxic pulmonary vasoconstriction is a limiting factor of exercise at high altitude 2011; 12: 309-12.
10. Anholm JD, Foster GP. Con: Hypoxic pulmonary vasoconstriction is not a limiting factor of exercise at high altitude. *High Alt Med Biol* 2011; 12: 313-7.
11. Kallenberg K, Bailey D, Christ S, et al. Magnetic resonance imaging evidence of cytotoxic cerebral edema in acute mountain sickness. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 1064-71.
12. Sutherland A, Morris D, Owen C, Bron A, Roach R. Optic nerve sheath diameter, intracranial pressure and acute mountain sickness on Mount Everest: a longitudinal cohort study. *Br J Sports Med* 2008; 42: 183-8.
13. Yang T, Li X, Qin J, et al. High altitude-induced borderline pulmonary hypertension impaired cardiorespiratory fitness in healthy young men. *Int J Cardiol* 2015; 181: 382-8.

14. Pavelescu A, Faoro V, Guenard H, et al. Pulmonary vascular reserve and exercise capacity at sea level and at high altitude. *High Alt Med Biol* 2013; 14: 19-26.
15. Naeije R, Dedobbeleer C. Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia. *Exp Physiol* 2013; 98: 1247-56.
16. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
17. Romano S, Chung J, Farzaneh-Far A. Reversal of right-ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension following sildenafil therapy. *Eur Heart J* 2015; 36: 2018. [Epub ahead of print].
18. Beghetti M, Wacker BouPuigdefabregas J, Merali S. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12: 1157-84.
19. Aldashev A, Kojonazarov B, Amatov T, et al. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 683-7.
20. Escalante JP, Diez A, Figueroa Casas M, et al. Hipertensión pulmonar postparto. *Medicina (B Aires)* 2015; 75: 44-7.
21. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 424-8.
22. 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; 1: 46-51.
23. Bates M, Thompson AA, Baillie JK, et al. Sildenafil citrate for the prevention of high altitude hypoxic pulmonary hypertension: double blind, randomized, placebo-controlled trial. *High Alt Med Biol* 2011; 12: 207-14.
24. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, 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.
25. Richalet J, Gratadour P, Robach P, et al. Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 275-81.
26. Hsu AR, Barnholt KE, Grundmann NK, et al. Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia. *J Appl Physiol* 2006; 100: 2031-40.
27. Kressler J, Stoutenberg M, Roos B, Friedlander AL, Viskochil R, Jacobs KA. Sildenafil does not improve exercise performance during acute hypoxia in trained men or women. *Med Sci Sports Exerc* 2009; (Suppl) 41: S130.
28. Jacobs KA, Stoutenberg M, Kressler J, Roos B, Friedlander AL. Trained women demonstrate greater preservation of peak exercise capacity during acute hypoxia than trained men. *Med Sci Sports Exerc* 2009; (Suppl) 41: S374.

ERRATA

In the article titled "Anti-C1q antibodies were related to active nephritis in patients with systemic lupus erythematosus", by Gargiulo M.A, Gómez G, Khoury M, Collado MV, Suárez L, Álvarez C, and Sarano J., published in *Medicina (B Aires)* 2015; 75: 23-28, Table 1, *Clinical manifestations and serological markers of activity in 24 SLE patients with and without anti-C1q*, page 25, the authors want to correct the p value in line 10, column 4, that should be 0.0069 in place of 0.069.

FE DE ERRATAS

En el artículo *Asociación entre presencia de anticuerpos anti-C1q y nefritis activa en pacientes con lupus eritematoso sistémico*, por Gargiulo M.A, Gómez G, Khoury M, Collado MV, Suárez L, Álvarez C, Sarano J., publicado en *Medicina (B Aires)* 2015; 75: 23-28 (en inglés), los autores piden corregir en página 25, Tabla 1, línea 10, columna 4 el valor de p, el cual debería ser 0.0069 en lugar de 0.069.