

Monograph

¿Puede el Uso de los Inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (Sildenafil) Aumentar el Rendimiento del Ejercicio en la Altura?

R. W Gotshall¹

¹*Health and Exercise Science, Colorado State University, Fort Collins CO 80523.*

RESUMEN

El rendimiento del ejercicio se reduce por la exposición aguda y crónica a la hipoxia hipobárica (altura). Recientemente, se ha comprobado que los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (5PDE) reducen la vasoconstricción pulmonar hipóxica (HPV), y mejoran el rendimiento del ejercicio en la altura. Este trabajo de revisión los antecedentes acerca del concepto de que la HPV tiene potencialmente desempeña un rol en la reducción del rendimiento del ejercicio en la altura. Adicionalmente, esta revisión analiza de manera crítica la escasa cantidad de estudios disponibles hasta la fecha que han utilizado inhibidores de la 5PDE durante la hipoxia aguda e hipoxia hipobárica para valorar el rendimiento del ejercicio. Finalmente, esta revisión plantea interesantes cuestionamientos de índole fisiológicos y patofisiológicos que surgen del uso de inhibidores de la 5PDE durante condiciones de hipoxia. Por ejemplo: ¿puede la inhibición de la 5PDE reducir la incidencia y/o severidad del edema pulmonar y de otras enfermedades serias provocadas por la altura elevada?, ¿cómo puede el alivio de la HPV a través de la inhibición de la PDE5 conducir a un mejor rendimiento en la altura?.

Palabras Clave: hipoxia, vasoconstricción pulmonar hipóxica, sildenafil, aclimatación, enfermedades de la altura

INTRODUCCION

La menor tolerancia al ejercicio submáximo y máximo que se produce durante la exposición a la altura elevada (hipoxia hipobárica) y después de la aclimatación a la misma ha sido durante mucho tiempo una materia de interés para los científicos y para aquéllos que residen en condiciones de altitud (1, 2, 3). Los principales objetivos de este persistente interés son el intento de comprender la fisiología subyacente y el descubrimiento de un "tratamiento" que pueda equiparar el rendimiento en la altura con el rendimiento a nivel del mar. Fisiológicamente, el/los principal/es factor/es limitante/s para el rendimiento en la altura no han sido establecidos con claridad (4), pero involucra/n algunos aspectos de las adaptaciones pulmonares, cardiovasculares y musculares a la altura (4). La disminución en el rendimiento con la exposición a la altitud elevada y crónica para las personas que residen a baja altitud está bien demostrada por la clásica disminución en el VO_2 máx. asociada a la ascensión a la altura (1) (Figura 1, adaptada de Fulco et al. (1)). Un desafío fisiológico importante inducido por la hipoxia y asociado con el aumento de la altura es la vasoconstricción pulmonar hipóxica (HPV) (5). La HPV puede reducir el rendimiento del ejercicio aumentando la presión arterial pulmonar, incrementando la poscarga del ventrículo derecho y disminuyendo o limitando el gasto cardíaco. Adicionalmente, la HPV

exacerba potencialmente las disminuciones en la saturación y entrega de oxígeno causando vasoconstricción pulmonar heterogénea o "irregular" que conduce a un desacoplamiento de la ventilación-perfusión. Por lo tanto, la reducción de la HPV en condiciones de hipoxia o durante la residencia en la altura podría mejorar el gasto cardíaco, la difusión y entrega de oxígeno, aumentando así el rendimiento en el ejercicio. Otro aspecto relacionado a la HPV y al aumento en la presión arterial pulmonar en la altitud es la reconocida relación causal de la HPV con el desarrollo de edema pulmonar de gran altura (HAPE), y por consiguiente el potencial de mitigar la HPV para la prevención y tratamiento del HAPE (6, 7, 8).

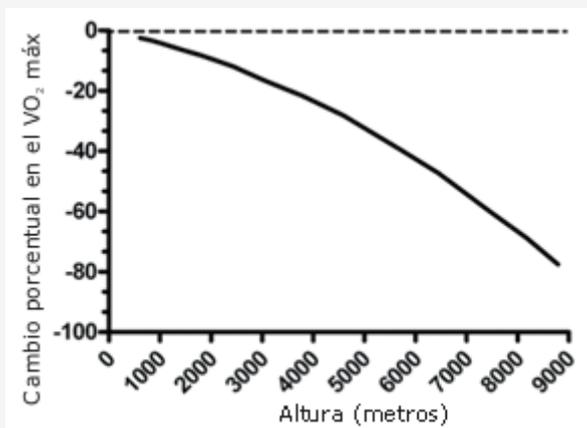


Figura 1. Disminución porcentual del consumo máximo de oxígeno a medida que aumenta la altura.

Algunas investigaciones recientes han estudiado el uso de sildenafil (un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa) para mitigar la HPV durante la exposición a hipoxia o a la altura con el fin de establecer el efecto sobre el rendimiento en el ejercicio. El propósito de esta revisión es analizar de manera crítica estas investigaciones que utilizan el sildenafil desde el punto de vista de: 1) el "tratamiento" potencial para el bajo rendimiento inducido por la altura; 2) la magnitud de efecto; 3) las nuevas visiones acerca de la fisiología de la altura; y, (4) los riesgos potenciales asociados con el tratamiento. Esta revisión es oportuna debido al interés público que existe para extrapolar inmediatamente los resultados de las investigaciones y aplicar los tratamientos sin conocer completamente los beneficios y los riesgos.

Inhibidores de la Fosfodiesterasa 5

Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (5PDE) han transformado el tratamiento de la disfunción eréctil (ED) (9). La inhibición de 5PDE conduce a la acumulación y al aumento en la actividad del guanosín monofosfato cíclico (GMPc) que aumenta las acciones vasodilatadoras del óxido nítrico (10). El citrato de sildenafil (Viagra™) fue el primer agente inhibidor de la 5PDE desarrollado para los hombres con ED. Otras drogas con efecto inhibidor de la PDE5 [tadalafil (Cialis™) y vardenafil (Levitra™)] se encuentran actualmente en el mercado. El sildenafil surgió como un agente potencial alternativo a los nitratos orales para el tratamiento de la angina de pecho estable; pero debido a su vida media corta y a sus modestos efectos hemodinámicos en comparación con el nitrato no fue considerado como una opción clínica superior a los nitratos. El desarrollo de sildenafil para la ED se produjo luego de que los hombres que consumían sildenafil informaron mejores erecciones. Sin embargo, las propiedades originales de vasodilatación y las propiedades hemodinámicas subsecuentes de los inhibidores de la 5PDE han recobrado interés en la actualidad para tratar otras condiciones vasculares, como la hipertensión pulmonar (11, 12, 13). Como consecuencia, el éxito del sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar ha propiciado investigaciones referentes al uso del mismo para solucionar la vasoconstricción pulmonar hipóxica (HPV) asociada a la ascensión a la altura (14).

INHIBIDORES DE LA PDE5 Y VASOCONSTRICCIÓN PULMONAR HIPOXICA (HPV)

Clínicamente, los inhibidores de la PDE5, y particularmente el sildenafil (11, 15, 16, 17, 18, 19, 20) y vardenafil (21), han demostrado ser potentes en la mitigación de la hipertensión pulmonar a través de la vasodilatación de las arterias pulmonares. Esta eficiencia llevó a proponer el uso de inhibidores de la PDE5 para tratar la vasoconstricción pulmonar

inducida por hipoxia aguda en sujetos saludables (14, 22, 23, 24, 25).

Zhao et al. (14) fueron los primeros en investigar la inhibición de la 5PDE administrando sildenafil en sujetos saludables en reposo para determinar el efecto en la HPV aguda. Diez voluntarios de sexo masculino saludables de 18 a 27 años de edad fueron evaluados en un estudio aleatorizado en doble ciego (a 760 metros sobre el nivel del mar). La presión en las arterias pulmonares (PAP) fue determinada mediante un catéter Swan-Ganz. La saturación de oxígeno (O₂SAT) fue determinada mediante un oxímetro de pulso, junto con la frecuencia cardíaca (HR) y presión arterial (BP). Una hora antes de la exposición a la hipoxia (FIO₂=0,11 durante 30 minutos) se administró Sildenafil (100 mg) o un placebo. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

	Valor inicial	Hipoxia + Placebo	Valor inicial	Hipoxia + Sildenafil
O₂SAT %	99	65	99	65
PAP				
Sistólica (mm Hg)	25	39	27	30
Media (mm Hg)	16	25	16	18
BP Sistémica				
Sistólica (mm Hg)	112	110	112	106
Diastólica (mm Hg)	67	59	69	58
HR (lat./min)	67	95	62	82

Tabla 1. Resumen de datos publicados en Zhao et al. (14). Los valores resaltados con negro en la tabla indican diferencias significativas con el valor correspondiente a hipoxia + placebo.

Así, en este estudio, el sildenafil no alteró la O₂SAT pero redujo la PAP a niveles iniciales normoxicos. La reducción de la HR con el sildenafil reflejó con toda probabilidad un efecto reducido de la PAP en la hemodinámica ya que el sildenafil no alteró las presiones sistémicas.

Interesantemente, en este mismo trabajo (14), se utilizaron ratones para estudiar los efectos crónicos de la hipoxia y del sildenafil. Nuevamente el Sildenafil fue eficaz en la reducción, pero no en la normalización, de las presiones pulmonares; y también atenuó la hipertrofia del ventrículo derecho y el remodelado vascular pulmonar asociado a la hipoxia crónica y al incremento en la PAP.

Más recientemente, Preston y colegas (19) utilizaron un modelo con ratas saludables para investigar la HPV aguda y crónica y la inhibición de la 5PDE, junto con el péptido natriurético atrial (ANP). Tanto la inhibición de la PDE5 y como el ANP actúan aumentando el GMPc intracelular, un segundo mensajero que media la relajación vascular de los pulmones. Así, se pensó que ambas intervenciones aumentarían el GMPc y aliviarían la HPV. Estos resultados demostraron la efectividad tanto del sildenafil y como del ANP para reducir la HPV, con un efecto sinérgico cuando se combinaron los dos compuestos (19). La administración crónica de sildenafil (21 días) a ratas durante la exposición a hipoxia crónica (0,5 atm) fue efectiva para reducir la HPV.

Estos estudios, junto con otros (22, 23, 24, 25), indican que la inhibición de la 5PDE podría ser efectiva para mejorar la HPV en los animales y en humanos. Estos estudios evaluaron la HPV en sujetos en reposo. El interrogante de importancia en esta revisión es la efectividad para aliviar la HPV y mejorar el rendimiento del ejercicio en condiciones de hipoxia.

LOS INHIBIDORES DE LA 5PDE Y EL RENDIMIENTO DEL EJERCICIO EN HIPOXIA /ALTURA

El Alivio de la hpv y el Rendimiento del Ejercicio

En 2005, Ghofrani et al. (26) estudiaron la influencia de la inhibición de la PDE5 en la HPV y el rendimiento del ejercicio en condiciones tanto de hipoxia severa a nivel del mar como de hipoxia hipobárica crónica en el campamento base en el Monte Everest. En un estudio con diseño aleatorizado, controlado con placebo, y con entrecruzamiento, un grupo de sujetos saludables familiarizados con la altura realizaron pruebas en reposo y en ejercicio a baja altura (hipoxia aguda) y

nuevamente las repitieron luego de 8 días de viaje y de 6 días de permanencia a 5245 m (hipoxia hipobárica crónica).

La presión sistólica de la arteria pulmonar fue determinada mediante Ecocardiografía Doppler junto con la saturación de oxígeno arterial, y el gasto cardíaco (reinhalaación de gas). Para los estudios de hipoxia aguda, ésta fue inducida a través del uso de una máscara con FIO₂ de 10% durante dos horas. Se registraron las mediciones en condiciones de reposo y durante la realización de un ejercicio de ciclismo incremental hasta el máximo en bicicleta ergométrica (semi-supina). La inhibición de la 5PDE fue provocada con la administración de 50 mg de sildenafil 2 horas antes de realizar las mediciones en reposo y ejercicio. Los resultados fueron significativos y se resumen en las Figuras 2 y 3 que fueron adaptadas a partir de esos datos (26). Estas dos figuras demuestran que en la hipoxia aguda y crónica, el sildenafil redujo la HPV y mejoró el rendimiento en el ejercicio. Las saturaciones de oxígeno durante el ejercicio mejoraron con el sildenafil durante la hipoxia aguda, pero no en la altura. Entre estos efectos fisiológicos se destaca el aumento positivo en el gasto cardíaco máximo en ambas condiciones de hipoxia. Mientras que el mecanismo de aumento en la capacidad de trabajo no ha sido establecido claramente, es altamente sugestivo que la mejora en la HPV reduce la poscarga del corazón derecho y aumenta el gasto cardíaco máximo. Esto representa un nuevo concepto que surge en el entendimiento del menor rendimiento del ejercicio en la altura.

Es importante hacer notar el hecho de que el sildenafil (en esta dosis) no restablece ni las presiones de la arteria pulmonar o la capacidad de trabajo a niveles normóxicos en cualquier condición hipoxica. Sin embargo, las mejoras en la capacidad de trabajo de aproximadamente 32% en promedio durante la hipoxia aguda y del 11% en la altitud son funcionalmente importantes. Mientras que los efectos no pulmonares del sildenafil podrían haber contribuido a los resultados obtenidos, las presiones sistémicas no fueron afectadas. En este estudio no se determinó el impacto potencial del sildenafil en el ejercicio normóxico.

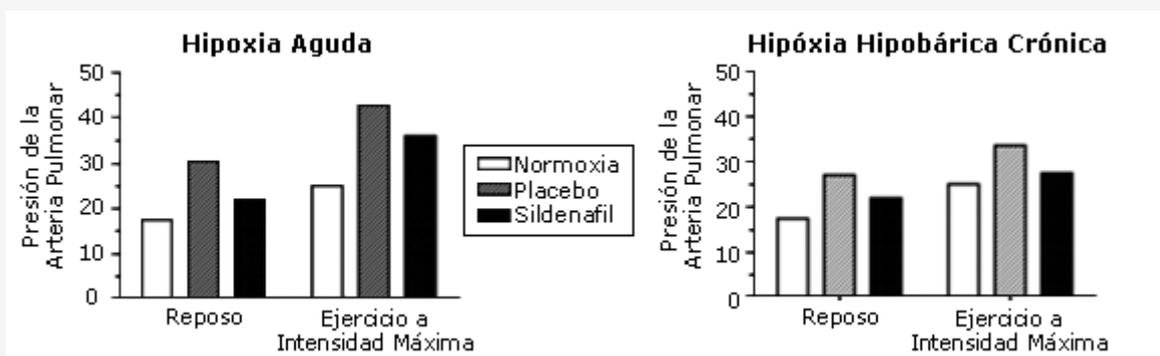


Figura 2. Presión de la arteria pulmonar registrada en condiciones de hipoxia aguda e hipoxia hipobárica crónica.

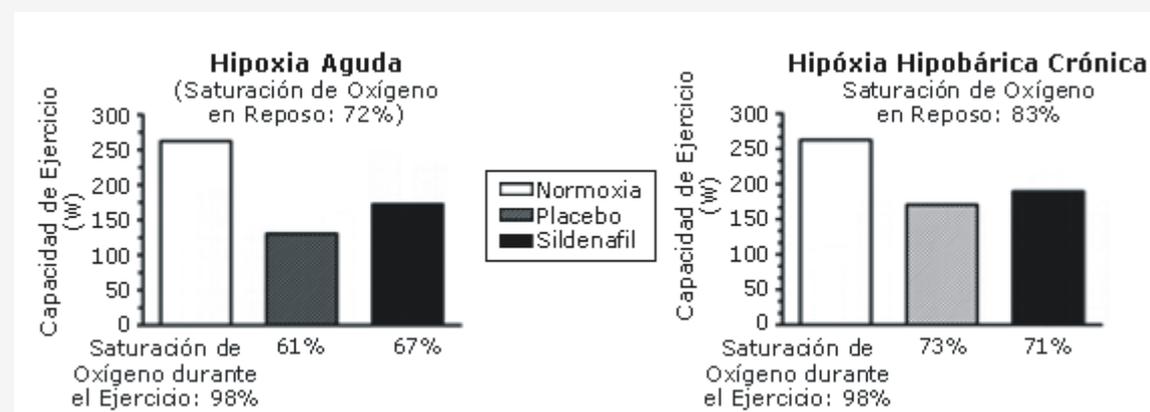


Figura 3. Saturación de oxígeno (expresada en %) y capacidad de ejercicio obtenidas en condiciones de hipoxia aguda y hipoxia hipobárica crónica.

Una pregunta que surge de este estudio es ¿cual sería el efecto relativo del sildenafil en altitudes menores a las alturas

extremas investigadas?. La mayoría de las personas residen en altitudes más bajas que las extrema de 5400 m. O por el contrario, ¿cual sería el efecto en alturas muy extremas superiores a los 5400 m, dónde la capacidad de realizar ejercicio está drásticamente reducida?. Seis a ocho días en altitud representa aclimatación aguda. ¿Qué efecto tendrá la inhibición de la 5PDE después de la aclimatación crónica (>6 semanas)?. Además, permanece sin respuesta el interrogante referente a si la mejora de la HPV en la altura puede o no favorecer el desacople entre ventilación-perfusión y por medio de ello mejorar a la SaO₂, ya sea en reposo o en ejercicio. En este estudio realizado por Ghofrani et al. (26), se observó una mejora en la SaO₂ durante el ejercicio con el sildenafil, pero fundamentalmente sólo durante la hipoxia aguda.

Richalet et al. (27) estudiaron aspectos relacionados al desacople entre ventilación-perfusión en altura, y de la oxigenación en altura, utilizando sildenafil para aliviar la HPV. Adicionalmente, ellos evaluaron el rendimiento del ejercicio. Doce sujetos saludables de sexo masculino, no aclimatados y entrenados moderadamente, estuvieron expuestos a condiciones de nivel del mar (60 m) control y durante seis días a una altitud de 4350 m. En el estudio se utilizó un diseño aleatorizado, en doble ciego y controlado con placebo. La dosis de sildenafil utilizada fue de 40 mg. Se evaluó la presión de la arteria pulmonar mediante ecocardiografía doppler. El gasto cardíaco fue calculado tanto por ecocardiografía doppler como a través de mediciones de impedancia cardiográfica. El tratamiento comenzó en el momento que llegaron a la altura establecida, allí se realizaron las mediciones de control en la altura y a partir de este momento los datos fueron registrados tres veces por día hasta la finalización del experimento.

El sildenafil aumentó la SaO₂ y la PaO₂ desde el día 3 hasta el día 6, en condiciones de reposo en la altura pero no hasta valores similares a los encontrados a nivel del mar. Adicionalmente, el sildenafil disminuyó las presiones de la arteria pulmonar, a partir del día 2 hasta el día 6, hasta valores similares a los encontrados a nivel del mar. El máximo consumo de oxígeno disminuyó durante la altura y aumentó aproximadamente 29% con el sildenafil. Como se observa en la Figura 4 [adaptada de Richalet et al. (27)] el máximo consumo de oxígeno aumentó con la aclimatación, y el sildenafil aumentó significativamente el máximo consumo de oxígeno en cada día de medición. El gasto cardíaco no fue afectado por el tratamiento, ni en condiciones de reposo ni en ejercicio.

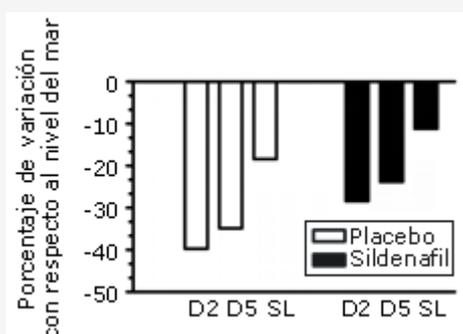


Figura 4. Variación en el VO₂ máx. a lo largo de los días de medición en altura con tratamiento de sildenafil o placebo. (D2, Día 2 en altura; D5, Día 5 en altura; SL, retorno al nivel del mar).

Las mediciones de ejercicio submáximo fueron realizadas durante los tests máximos y registradas en el umbral ventilatorio. El sildenafil mejoró significativamente los valores de PaO₂, tanto en reposo como durante el ejercicio. El gasto cardíaco no cambió con el tratamiento. Así, en síntesis, en este estudio, el sildenafil mejoró la hemodinámica pulmonar, la oxigenación y la capacidad de trabajo en la altura, mientras que la hemodinámica sistémica no se vio afectada. La capacidad de trabajo no regresó a los valores a nivel del mar, pero aumentó significativamente con el sildenafil. Si se compara la capacidad de trabajo del 2 día con la del día 5, el sildenafil proporcionó un aumento mayor que el obtenido por la aclimatación aguda.

Dos trabajos recientes han estudiado los efectos del sildenafil sobre el rendimiento del ejercicio durante la hipoxia aguda (28,29). En el primero, de Ricart et al. (28), 14 voluntarios saludables fueron expuestos a una altura simulada de 5000 m en una cámara hipobárica durante un período de aproximadamente 90 minutos. Los sujetos fueron sus propios controles en diferentes días. El sildenafil, o el placebo, fueron administrados oralmente en dosis de 100 mg, 45 minutos antes de entrar en la cámara de altura. La ecocardiografía fue utilizada para medir la presión de la arteria pulmonar y la fracción de eyección cardíaca antes e inmediatamente después de ejercitarse durante cinco minutos a ~50% de la capacidad máxima de ejercicio. El sildenafil fue eficaz para bajar la presión de la arteria pulmonar durante la hipoxia (no se observó efecto durante la condición de normoxia) en reposo e inmediatamente después del ejercicio. El sildenafil no alteró la SaO₂ durante la normoxia o en reposo en hipoxia. Sin embargo se observó un aumento leve, pero significativo de la SaO₂ durante el

ejercicio en hipoxia. No se encontró ningún otro resultado notable. Así, este estudio aporta un apoyo adicional para el sildenafil como agente reductor de la HPV. Pero, hay pocos datos dentro de este estudio fuera del pequeño aumento en la saturación de oxígeno durante el ejercicio en condiciones de hipoxia, que indiquen el impacto sobre el rendimiento del ejercicio *per se*. La exposición a las condiciones de hipoxia que se utilizaron en el estudio fue corta (sólo 5 minutos antes de realizar las mediciones en reposo) en comparación con las de otros estudios. Además, el régimen de ejercicio también fue muy corto (5 minutos) y las mediciones post-ejercicio (en supinación) probablemente no reflejan la verdadera situación de la hemodinámica del ejercicio.

El estudio de Hsu et al. (29) proporciona quizás la información más útil acerca de los efectos hemodinámicos del sildenafil durante la hipoxia y el ejercicio. Diez sujetos saludables realizaron pruebas de ejercicio de manera aleatoria en condiciones de normoxia e hipoxia ($FIO_2=0,128$), antes y después de tomar 50 mg o 100 mg de sildenafil. El ejercicio en bicicleta ergométrica consistió en una tasa de trabajo fija (al 55% de la potencia pico (W), estando la producción de potencia ajustada a nivel del mar (SL) y en hipoxia) durante una hora (SL) o 30 minutos (hipoxia), y a continuación realizaron una prueba por tiempo de rendimiento (10 km para SL, 6 km para hipoxia) en una bicicleta fija. A lo largo de la prueba se realizaron determinaciones pulmonares, metabólicas y cardiovasculares. Las presiones de la arteria pulmonar no fueron determinadas.

A nivel del mar (normoxia) los valores encontrados en reposo o en ejercicio no fueron modificados por ninguna de las dosis de sildenafil. Tampoco se registraron cambios en los tiempos de la prueba por tiempo. La hemoglobina de los sujetos no desaturó durante el ejercicio en condiciones normóxicas. En contraste, durante la hipoxia, ambas dosis de sildenafil ejercieron un impacto significativo en las mediciones de oxigenación, cardiovasculares, y de rendimiento. No se observó ningún beneficio adicional claro de la dosis de 100 mg de sildenafil con respecto a la de 50 mg, por lo tanto se presentan los resultados correspondientes a la dosis de 50 mg. En condiciones de hipoxia, los sujetos presentaron una menor desaturación de la hemoglobina durante el ejercicio. El sildenafil aumentó la SaO_2 en aproximadamente 5%, tanto en reposo como durante el ejercicio. El gasto cardíaco durante el ejercicio aumentó aproximadamente un 20% con el sildenafil.

El rendimiento de la prueba por tiempo de 6 km en hipoxia aumentó aproximadamente 15% con el sildenafil (de 12,8 minutos a 11 minutos aproximadamente). En base a los datos promedio de todos los sujetos, el sildenafil proporcionó beneficios significativos en el rendimiento durante la hipoxia. Según los datos de la prueba por tiempo de este estudio, la cadencia a SL para los 10 km fue $\sim 1,65$ min/m. Durante la hipoxia la cadencia disminuyó a $\sim 2,13$ min/m, y aumentó a $\sim 1,83$ min/m con el sildenafil. Ésta es una muy buena mejora en el rendimiento. La Figura 5 sintetiza algunos datos interesantes del rendimiento de este estudio (29).

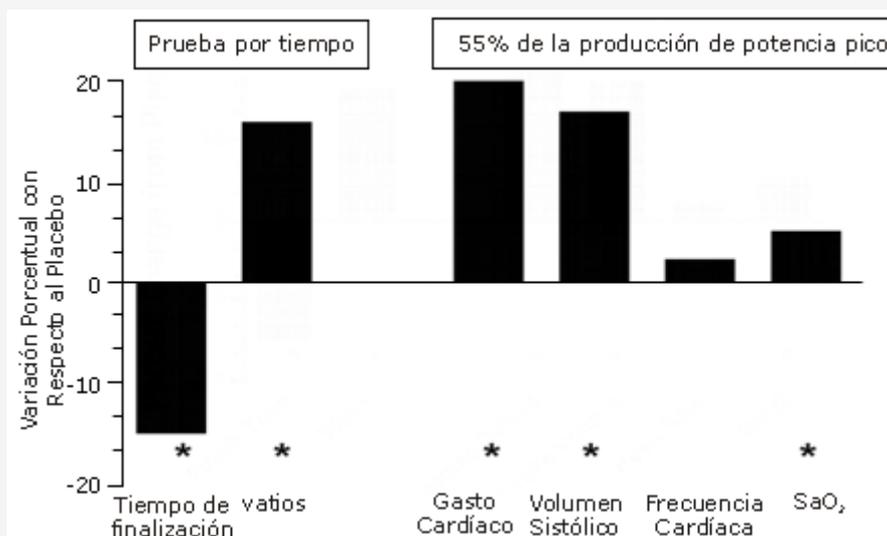


Figura 5. Variación porcentual de las variables de rendimiento durante la realización de ejercicio en hipoxia, (prueba por tiempo y ejercicio de tasa/velocidad fija), sildenafil vs. placebo. * Indica diferencias significativas.

Interesantemente, seis sujetos en el estudio (29) no experimentaron mejoras en su rendimiento en la prueba por tiempo ($\sim 1,0\%$ mejora) en hipoxia con el sildenafil, mientras que cuatro sujetos si presentaron mejor rendimiento ($\sim 39\%$ mejora).

Por lo tanto, en cuanto al rendimiento hubo algunos sujetos que respondieron al tratamiento con sildenafil y otros que no lo hicieron. Los autores evaluaron varias variables durante el periodo de ejercicio de tasa/velocidad fija para detectar cualquier característica que proporcionara información que pudiera indicar por que se produce ésta diferencia de sujetos que respondieron y los que no respondieron al sildenafil. Los que respondieron al sildenafil presentaron mayores aumentos inducidos por la droga de gasto cardíaco y de volumen sistólico durante la hipoxia en el ejercicio de tasa/velocidad fija. Los sujetos que respondieron al sildenafil también mostraron una mayor disminución en el volumen sistólico en reposo. Esto podría significar una mayor HPV y un menor llenado cardíaco. De esta manera, probablemente, a mayor HPV, mayor respuesta hemodinámica al sildenafil. Sin embargo, la HPV no fue determinada en este estudio. Los estudios futuros deberán tener en cuenta que no todos los sujetos pueden responder de la misma manera al tratamiento con sildenafil.

CONCLUSION

La Tabla 2 presenta la información sintetizada de los estudios realizados en condiciones de hipoxia/altitud dando una apreciación global de los resultados significativos relacionados a HPV y a los efectos sobre la capacidad de ejercicio del sildenafil. Todas las diferencias se expresan como efectos del sildenafil versus efectos del placebo bajo las mismas condiciones. Todas las diferencias se midieron durante el ejercicio, a menos que se exprese lo contrario.

Antes de estos pocos estudios referentes a la inhibición de la 5PDE y al rendimiento del ejercicio en altura, las dos intervenciones más importantes para aumentar el rendimiento del ejercicio en altura eran la administración de oxígeno suplementario y la aclimatación. En base a las investigaciones citadas, la inhibición de la 5PDE podría cobrar importancia como intervención para la HPV y para mejorar el rendimiento del ejercicio en hipoxia/altura. En general, el rendimiento del ejercicio durante la exposición tanto a hipoxia aguda como a la hipoxia/altura (hasta por una semana) se beneficia con la inhibición de la 5PDE. Las presiones de la arteria pulmonar en hipoxia han sido disminuidas por la inhibición de la 5PDE, tanto en reposo como durante el ejercicio.

Estudio	Exposición	Dosis	Ejercicio	Diferencia en PAP	Diferencia en O ₂ SAT	Diferencia en el Gasto Cardíaco	Diferencia en la Capacidad de Trabajo
Ghofrani et al. (26)	6 días a 5245 m	50 mg, 2 h antes	Ciclismo incremental máximo	-18%	0%	+19%	+11% (pico de producción de potencia)
Richalet et al. (27)	6 días a 4350 m	40 mg, 3x's/da	Ciclismo incremental máximo	-27% *en reposo	+9%	0%	+29%(VO ₂ máx.)
Ghofrani et al. (26)	10% FIO ₂ por 2 h	50 mg, 2 h antes	Ciclismo incremental máximo	-16%	+10%	+16%	+32%(pico de producción de potencia)
Ricart et al. (28)	5000 m en cámara hipobárica durante ~90 min	100 mg, ~1 h antes	50% del máx. durante 5 min; igual carga de trabajo absoluta para normoxia e hipoxia	-12%	+2%	No significativa	No significativa
Hsu et al. (29)	12% FIO ₂ durante ~90 min	pruebas con 50 mg y 100 mg, 1 h antes; aquí se muestran los resultados de la dosis de 50 mg	5 min de ciclismo a al 55% del máx.; y prueba por tiempo de 10 km	No significativa	+5%	+20%	+15% (rendimiento de la prueba por tiempo)

Tabla 2. Resumen de los principales aspectos de los estudios referentes a los efectos del sildenafil sobre las variables cardiopulmonares y sobre la capacidad de ejercicio durante la exposición a la hipoxia/altura. PAP, presión de la arteria pulmonar; O₂ SAT, saturación arterial de oxígeno.

Algunos indicadores de oxigenación han mostrado mejoras con la inhibición de la 5PDE durante las condiciones de hipoxia,

especialmente durante el ejercicio. Sin embargo, en todos los casos descritos en esta revisión, el rendimiento del ejercicio no retornó a los valores normoxicos por la inhibición de la 5PDE. Esto no es extraordinario, ya que PIO_2 y PaO_2 bajas dan como resultado menores fuerzas de conducción para la difusión del oxígeno en el tejido en condiciones de hipoxia como la altitud. La mejora en el rendimiento del ejercicio producida por la inhibición de la 5PDE luego de la aclimatación a la altura elevada fue mayor que la mejora observada solamente después de la aclimatación. Esta observación demuestra que incluso luego de la aclimatación a la altitud elevada, podrían esperarse mejoras en el rendimiento con la intervención apropiada para mejorar la función cardiopulmonar (y quizás la función del músculo esquelético). Es necesario realizar estudios comparables con los de aclimatación a la altura crónica.

Varias consideraciones importantes para estudios futuros se desprenden de estos datos preliminares. ¿Qué rol tiene la HPV en la reducción del rendimiento durante la hipoxia y en la residencia de los seres humanos en altura?. Son de interés, tanto la HPV aguda como la HPV crónica durante los períodos de aclimatación a la altura. Adicionalmente, es importante entender los efectos pulmonares y cardiovasculares de la HPV bajo estas circunstancias de hipoxia para descubrir los mecanismos de acción implícitos. El acoplamiento ventilación-perfusión y la capacidad de difusión pueden ser potencialmente alteradas durante la HPV. El gasto cardíaco puede ser afectado por presiones pulmonares altas y la función adecuada del corazón puede verse limitada por la exposición crónica a la hipoxia. El uso de la inhibición de la 5PDE puede ser una herramienta para establecer las contribuciones de la HPV a la función cardíaca en la altura. Adicionalmente, es necesario determinar los efectos sistémicos de la 5PDE durante estas condiciones de hipoxia, sobre todo durante el ejercicio. El flujo limitado de sangre al músculo esquelético que se produce en el ejercicio durante la exposición a la altura crónica ha sido propuesto como un contribuyente importante para la disminución en la capacidad de ejercicio en la altura (30). ¿Podrá la inhibición de la 5PDE mejorar la distribución del flujo sanguíneo en tales circunstancias?.

Con especial referencia al uso de los inhibidores de la 5PDE, es necesario optimizar las dosis y los regímenes de dosificación. ¿Serán más eficientes otros inhibidores de la 5PDE que poseen vida media más larga (por ejemplo el tadalafil)?. ¿Cuál será el rol que tendrá la inhibición de la 5PDE en la reducción o eliminación de las enfermedades de la altura, tales como el mal de altura, el edema pulmonar de gran altura, o el edema cerebral de gran altura (31)?.

Los inhibidores de PDE5 son medicamentos regulados y tienen potenciales efectos colaterales serios. Por lo tanto, no se recomienda su uso sin la prescripción de un médico. Considerado la amplia disponibilidad de inhibidores de la 5PDE sin receta, es necesario tener especial cuidado en el uso no controlado. Para los montañeses y escaladores, hasta la fecha, la aclimatación sigue siendo la mejor manera comprobada para reducir las enfermedades producidas por la altura y mejorar el rendimiento en la misma. La inhibición de la 5PDE aporta una nueva herramienta para que los investigadores estudien la fisiología y patofisiología de la hipoxia/altura para ayudar a revelar algunos de los enigmas que todavía quedan sin resolver.

Dirección para Envío de Correspondencia

Robert W. Gotshall, Ph.D., Department of Health and Exercise Science, Colorado State University, Fort Collins, Colorado, US, 80523-1582. Teléfono (970) 491-6374, Fax: (970)491-0445; correo electrónico: gotshall@cahs.colostate.edu.

REFERENCIAS

1. Fulco CS, Rock PB and Cymerman A (1998). Maximal and submaximal exercise performance at altitude. *Aviat Space Environ Med* 69:793-801
2. Wehrlin JP and Hallen J (2006). Linear decrease in VO_{2max} and performance with increasing altitude in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 96:404-412
3. Wagner PD, Sutton JR, Reeves JT, Cymerman A, Groves BM and Malconian MK (1987). Operation Everest II: pulmonary gas exchange during a simulated ascent of Mt. Everest. *J Appl Physiol* 63:2348-2359
4. West JB (1990). Limiting factors for exercise at extreme altitudes. *Clin Physiol* 10:265-272
5. Moudgil R, Michelakis ED and Archer SL (2005). Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 98:390-403
6. Kleinsasser A and Loeckinger A (2002). Are sildenafil and theophylline effective in the prevention of high-altitude pulmonary edema?. *Med Hypotheses* 59:223-225
7. Hackett P and Rennie D (2002). High-altitude pulmonary edema. *JAMA* 287:2275-2278
8. Maggiorini M, Melot C, Pierre S, Pfeiffer F, Greve I, Sartori C, Lepori M, Hauser M, Scherrer U and Naeije R (2001). High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation* 103:2078-2083
9. DeBusk RF, Pepine CJ, Glasser DB, Shpilsky A, DeRiesthal H and Sweeney M (2004). Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction and stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 93:147-153
10. Wilkins MR and Wharton J (2001). Progress in, and future prospects for, the treatment of primary pulmonary hypertension. *Heart*

11. Ghofrani HA, Osterloh IH and Grimminger F (2006). Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 5:689-702
12. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S and Vijayvergiya R (2006). A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 151:851-855
13. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M and Simonneau G (2005). Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353:2148-2157
14. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, Mirrakhimov MM, Aldashev A and Wilkins MR (2001). Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 104:424-428
15. Karatza AA, Bush A and Magee AG (2005). Safety and efficacy of Sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 100:267-273
16. Malhotra S and Punia VP (2004). Oral Sildenafil in the management of primary pulmonary hypertension. *J Assoc Physicians India* 52:670-672
17. Montgomery GS, Sagel SD, Taylor AL and Abman SH (2006). Effects of sildenafil on pulmonary hypertension and exercise tolerance in severe cystic fibrosis-related lung disease. *Pediatr Pulmonol* 41:383-385
18. Preston IR, Klinger JR, Houtches J, Nelson D, Farber HW and Hill NS (2005). Acute and chronic effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 99:1501-1510
19. Preston IR, Hill NS, Gambardella LS, Warburton RR and Klinger JR (2004). Synergistic effects of ANP and sildenafil on cGMP levels and amelioration of acute hypoxic pulmonary hypertension. *Exp Biol Med (Maywood)* 229:920-925
20. Tsai BM, Turrentine MW, Sheridan BC, Wang M, Fiore AC, Brown JW and Meldrum DR (2006). Differential effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary artery cytokine expression. *Ann Thorac Surg* 81:272-278
21. Aizawa K, Hanaoka T, Kasai H, Kogashi K, Kumazaki S, Koyama J, Tsutsui H, Yazaki Y, Watanabe N, Kinoshita O and Ikeda U (2006). Long-term vardenafil therapy improves hemodynamics in patients with pulmonary hypertension. *Hypertens Res* 29:123-128
22. Aldashev AA, Kojonazarov BK, Amatov TA, Sooronbaev TM, Mirrakhimov MM, Morrell NW, Wharton J and Wilkins MR (2005). Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. *Thorax* 60:683-687
23. Fesler P, Pagnamenta A, Rondelet B, Kerbaul F and Naeije R (2006). Effects of sildenafil on hypoxic pulmonary vascular function in dogs. *J Appl Physiol* 101:1085-1090
24. Hanasato N, Oka M, Muramatsu M, Nishino M, Adachi H and Fukuchi Y (1999). E-4010, a selective phosphodiesterase 5 inhibitor, attenuates hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Am J Physiol* 277:L225-L232
25. Zhao L, Mason NA, Strange JW, Walker H and Wilkins MR (2003). Beneficial effects of phosphodiesterase 5 inhibition in pulmonary hypertension are influenced by natriuretic Peptide activity. *Circulation* 107:234-237
26. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, Mrosek EH, Seeger T, Olschewski H, Seeger W and Grimminger F (2004). 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* 141:169-177
27. Richalet JP, Gratadour P, Robach P, Pham I, Dechaux M, Joncquiart-Latarjet A, Mollard P, Brugniaux J and Cornolo J (2005). Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 171:275-281
28. Ricart A, Maristany J, Fort N, Leal C, Pages T and Viscor G (2005). Effects of sildenafil on the human response to acute hypoxia and exercise. *High Alt Med Biol* 6:43-49
29. Hsu AR, Barnholt KE, Grundmann NK, Lin JH, McCallum SW and Friedlander AL (2006). Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia. *J Appl Physiol* 2031-2040
30. Calbet JA, Boushel R, Radegran G, Sondergaard H, Wagner PD and Saltin B (2003). Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R291-R303
31. Chan CW, Hoar H, Pattinson K, Bradwell AR, Wright AD and Imray CH (2005). Effect of sildenafil and acclimatization on cerebral oxygenation at altitude. *Clin Sci (Lond)* 109:319-324

Cita Original

Gotshall R.W. Phosphodiesterase 5 Inhibitors (Sildenafil) to Enhance Altitude Exercise Performance?. *JEPonline*; 10 (3): 14-24, 2007