



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## **Efecto del sildenafil sobre parámetros fisiológicos indicadores de rendimiento físico en condiciones de hipoxia hipobárica aguda**

Andrés H. Toro Salinas



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

FACULTAD DE BIOLOGIA

DEPARTAMENT DE FISIOLOGIA I IMMUNOLOGIA

**EFFECTO DEL SILDENAFIL SOBRE PARÁMETROS FISIOLÓGICOS  
INDICADORES DE RENDIMIENTO FÍSICO EN CONDICIONES DE  
HIPOXIA HIPOBÁRICA AGUDA**

TESIS DOCTORAL

ANDRES H. TORO SALINAS



EFFECTO DEL SILDENAFIL SOBRE PARÁMETROS FISIOLÓGICOS  
INDICADORES DE RENDIMIENTO FÍSICO EN CONDICIONES DE HIPOXIA  
HIPOBÁRICA AGUDA

Memoria presentada por

**Andrés Humberto Toro Salinas**

Para optar al Grado de

**Doctor por la Universidad de Barcelona**

Tesis realizada bajo la dirección del Dr. Ginés Viscor Carrasco del Departamento de  
Fisiología e Inmunología de la Universidad de Barcelona

Adscrita al programa de doctorado en Fisiología de la Universidad de Barcelona

Ginés Viscor Carrasco

Andrés H. Toro Salinas

Barcelona, diciembre, 2015





*“Efecto del sildenafil sobre parámetros fisiológicos indicadores de rendimiento físico en condiciones de hipoxia hipobárica aguda”*

El autor ha sido financiado por el Gobierno de Chile a través de la Comisión Nacional de Ciencia y Tecnología (CONICYT) – Programa de Becas Chile (PFCHA/Doctorado en el Extranjero Convocatoria 2011, Folio 72120225)



## Dedicatoria

“Dedicada especialmente a mis papás, por todo el apoyo entregado,

Por facilitarme las cosas para siempre poder estudiar, La paciencia inmensa y los  
préstamos que pronto devolveré...

El sacrificio, el echar de menos, el asiento vacío en Navidades y Año Nuevo...

Todo lo que la distancia es capaz de amplificar...

La compañía en las buenas y en las malas...

El cariño y amor que siempre han dado, cado uno a su manera...

Y por darme la mejor de las enseñanzas...

*“Hace siempre lo que te haga feliz...pero trata siempre de ser el mejor...”*

Ya con los años y la experiencia uno aprende que el ser el mejor no te garantiza el  
éxito... por lo que agrego a ésa frase...

*“Trata de ser el mejor....Pero siempre, primero ante todo es....*

*Tratar de ser FELIZ, AHORA... en cualquier parte del mundo “...*





## Agradecimientos

En este largo y solitario camino de 4 años...he tenido la suerte de compartir con pocos, pero personas lo suficientemente importantes para dedicar una palabras y que han ayudado a finalizar mi trabajo.

Al profesor Casimiro Javierre por su profesionalismo y particular forma de ver la vida y el trabajo en los casi 2 años en que trabajamos en el Laboratorio de Bellvitge, viendo en la práctica los efectos de la hipoxia...

A los profesores Teresa Pagés y Ramón Torrella por su colaboración en los artículos publicados...

A amigos y profesionales que de una u otra forma han puesto un granito de arena a la culminación de esta tesis doctoral... Dafne, mi estadística online en Chile...

Y el mayor de los agradecimientos, al “Profé”, el Doctor Ginés Viscor, mi profesor tutor, por su interminable “buena onda”, su eterna buena disposición y por saber combinar perfectamente la enseñanza con una sonrisa, pero principalmente por su naturalidad, y cercanía....

No seré el mejor fisiólogo en la hipoxia, lo que si tengo claro es que...

Con todo lo aprendido, Sé que después de 5 años viviendo en Barcelona, puedo decir que definitivamente soy mejor persona y profesional... aunque eso no esté escrito en el título....



# Índice de contenidos

Dedicatoria .....	7
Agradecimientos.....	9
Índice de contenidos .....	11
Listado de tablas y figuras .....	15
Abreviaturas .....	17
1.- INTRODUCCION.....	19
Contexto .....	21
Hipótesis de Estudio.....	22
1. A.- Hipoxia .....	23
1.1.- Definición y contextualización .....	23
1.2.- Tipos de hipoxia.....	25
1.3.- Respuesta fisiológica del organismo a la exposición a hipoxia aguda .....	29
1.3.1.- HIF-1. Respuesta y modulación frente a la hipoxia.....	29
1.3.2.- Respuesta ventilatoria .....	31
1.3.3.- Respuesta cardiovascular.....	32
1.3.4.- Respuesta Hematológica .....	33
1.3.5.- Respuesta de la circulación pulmonar y vasoconstricción pulmonar hipóxica .....	34
1.4.- Ejercicio e hipoxia .....	35
1.4.1.- Efectos sobre el volumen máximo de oxígeno (VO <sub>2</sub> MAX).....	36

1.4.2.- Vasoconstricción pulmonar hipóxica y ejercicio .....	37
1. B.- Sildenafil. Inhibidor de la 5-fosfodiesterasa (5-PDE).....	39
1.5.- Contextualización .....	39
1.5.1- Endotelio vascular pulmonar .....	40
1.5.2.- Óxido Nítrico.....	40
1.5.4.- Sildenafil. (Inhibidor 5-PDE).....	41
1.5.5.- Sildenafil, hipoxia y ejercicio.....	42
1.5.6.- Sildenafil y diferencias de género.....	43
1.5.7.- Sildenafil, respondedores y no respondedores .....	44
2.- Objetivos.....	47
2.1.- Objetivo General: .....	49
2.2.- Objetivos Específicos: .....	49
3.- Material y Métodos .....	51
3.1 Sujetos .....	53
3.2 Diseño experimental.....	54
3.3 Pruebas de esfuerzo .....	54
3.3.1 Parámetros respiratorios: .....	55
3.3.2 Parámetros cardiovasculares.....	56
3.3.3 Concentración de lactato y saturación de oxígeno arterial .....	56
3.4 Análisis Estadístico .....	57
4.- Resultados.....	59

4.1.- ¿Es capaz el sildenafil de mejorar el rendimiento en una prueba de condición física máxima o submáxima durante una exposición aguda a hipoxia hipobárica con altitud simulada de 4 mil metros? .....	61
4.1.1.- $W_{peak}$ en hipoxia hipobárica y normoxia con sildenafil y placebo.....	62
4.1.2.- Parámetros respiratorios y cardiovasculares al final del ejercicio máximo en hipoxia hipobárica y normoxia con sildenafil y placebo .....	62
4.1.3.- Parámetros respiratorios y cardiovasculares al final del ejercicio submáximo. ....	65
4.1.4.- Lactato (LA) y saturación de oxígeno ( $SAO_2$ ) para los test máximo y submáximo .....	65
4.2.- ¿Puede la administración de sildenafil influir de manera diferente entre hombres y mujeres en una prueba física máxima durante una exposición aguda a hipoxia hipobárica con una altitud simulada de 4 mil metros? .....	69
4.2.1.- Carga de trabajo máxima al final de la prueba de ejercicio máximo .....	70
4.2.2.- La concentración de lactato al final de la prueba de ejercicio máximo ..	70
4.2.3.- Parámetros respiratorios y cardiovasculares en reposo .....	73
4.2.4.- Parámetros respiratorios y cardiovasculares al final de la prueba de ejercicio máximo.....	75
4.3.- ¿Existen personas que no reaccionan al efecto del sildenafil en hipoxia hipobárica a una altitud simulada de 4 mil metros? .....	79
4.3.1.- Parámetros cardiovasculares y $W_{peak}$ al final del ejercicio máximo en hipoxia hipobárica y normoxia con sildenafil y placebo.....	80
4.3.2.- Análisis post hoc: Sildenafil respondedores frente a no respondedores .	81

5. - Discusión .....	87
5.1.- ¿Es capaz el sildenafil de mejorar el rendimiento en una prueba de condición física máxima o submáxima durante una exposición aguda a hipoxia hipobárica con altitud simulada de 4 mil metros?.....	89
5.2.- ¿Puede la administración de sildenafil influir de manera diferente entre hombres y mujeres en una prueba física máxima durante una exposición aguda a hipoxia hipobárica con una altitud simulada de 4 mil metros? .....	95
5.2.1.- Potencia máxima alcanzada y el consumo máximo de oxígeno.....	95
5.2.2.- Concentración de lactato en sangre .....	97
5.2.3.- Parámetros cardiovasculares .....	98
5.3.- ¿Existen personas que no reaccionan al efecto del sildenafil en hipoxia hipobárica a una altitud simulada de 4 mil metros?.....	100
5.3.1.- Parámetros cardiovasculares y $W_{peak}$ en normoxia vs hipoxia usando placebo y sildenafil .....	100
5.3.2.- Respondedores y no respondedores a la administración de sildenafil en hipoxia hipobárica .....	102
6.- Conclusiones .....	107
7.- Bibliografía .....	111
Apéndice .....	125

## Listado de tablas y figuras

Tabla 1. Datos antropométricos de los sujetos.	53
Tabla 2. Parámetros respiratorios y cardiovasculares en reposo, en normoxia e hipoxia usando placebo y sildenafil.	63
Tabla 3. Parámetros respiratorios y cardiovasculares al final de la prueba máxima en normoxia e hipoxia utilizando placebo y sildenafil.	64
Tabla 4. Parámetros respiratorios y cardiovasculares al final de la prueba submáxima normoxia e hipoxia utilizando placebo y sildenafil.	66
Tabla 5. Concentración de lactato en sangre y saturación arterial de oxígeno en las pruebas máxima y submáxima en normoxia e hipoxia utilizando placebo y sildenafil.	67
Tabla 6. Efectos de género, condición atmosférica y la administración de sildenafil en normoxia e hipoxia en la carga de trabajo máxima.	71
Tabla 7. Efectos de género, condición atmosférica y la administración de sildenafil en normoxia e hipoxia, en la concentración de lactato en sangre al final de la prueba de esfuerzo máxima.	72
Tabla 8. Parámetros respiratorios y cardiovasculares en hipoxia y normoxia en hombres y mujeres en reposo usando placebo y sildenafil.	74



Tabla 9. Parámetros respiratorios y cardiovasculares en hipoxia y normoxia al final de la prueba de esfuerzo máximo en hombres y mujeres usando placebo y sildenafil.	77
Tabla 10. $W_{peak}$ y parámetros cardiovasculares al final de la prueba de esfuerzo máximo, en normoxia e hipoxia utilizando placebo y sildenafil.	81
Tabla 11. Parámetros cardiovasculares al final de la prueba máxima en normoxia e hipoxia para respondedores y no respondedores.	82
Tabla 12. Diferencias porcentuales entre respondedores y no respondedores usando placebo y sildenafil en normoxia e hipoxia al final del ejercicio máximo.	83
Tabla 13. Análisis Discriminante. Resultados	85
Figura 1. Factor-1 hipoxia-inducible (HIF-1)	30
Figura 2. Presiones parciales alveolares.	32
Figura 3 Ciclo bioquímico de la acción del sildenafil.	41
Figura 4. $W_{peak}$ alcanzado en condiciones de hipoxia hipobárica y normoxia después de de la administración de sildenafil o placebo	62
Figura 5. Diagrama de dispersión para el GC, VS e IC	82

## **Abreviaturas**

Contenido de oxígeno arterial ( $CaO_2$ )

Edema pulmonar de altitud (EPA).

Eritropoyetina (EPO)

Factor inducible por hipoxia (HIF-1)

Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Hipoxia hipobárica (HH)

Hipoxia normobárica (HN)

Mal agudo de montaña (MAM)

Oxígeno ( $O_2$ )

Potencia máxima alcanzada ( $W_{peak}$ )

Presión arterial pulmonar (PAP)

Presión parcial de dióxido de carbono ( $PCO_2$ )

Presión parcial del oxígeno en la sangre arterial ( $PaO_2$ )

Respuesta ventilatoria hipóxica (RVH)

Saturación de oxígeno ( $SaO_2$ )

Vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH)



## **1.- INTRODUCCION**



## *Contexto*

Una de los efectos fisiológicos frente a la exposición aguda a la hipoxia es el aumento de la presión arterial pulmonar. Éste aumento de la presión arterial pulmonar debido a la vasoconstricción pulmonar hipóxica podría ser un factor limitante para el rendimiento físico durante la exposición a hipoxia. El sildenafil por su parte, ha demostrado que reduce la presión arterial pulmonar en situaciones de hipoxia moderada o extrema, y está siendo utilizado, tanto como profilaxis del edema pulmonar de altura, como para mejorar el rendimiento, a pesar que esto último a la fecha no está del todo claro dada la disparidad de resultados en los estudios previos.

La propuesta de éste estudio comienza con la evaluación de parámetros fisiológicos cardiovasculares, respiratorios y metabólicos, en reposo y en ejercicio mediante pruebas de la condición física a intensidades máxima y submáxima, tanto a nivel del mar como a una altitud simulada de 4000 m, posterior a la administración de sildenafil o placebo.

Para ello se comprobó:

Si los efectos del sildenafil durante la exposición a hipoxia hipobárica simulada a 4000 m. mejoran el rendimiento en pruebas máxima y submáxima.

Si los efectos del sildenafil afectan de forma diferente a hombres y mujeres en una exposición a hipoxia hipobárica en reposo y tras una prueba máxima de esfuerzo.

Si existen personas que tienen una respuesta negativa (insensible) a la administración de sildenafil durante un ejercicio máximo en hipoxia hipobárica simulada a 4000 m.

## ***Hipótesis de Estudio***

La vasoconstricción pulmonar arterial y posterior aumento de la presión pulmonar arterial como respuesta a la hipoxia por parte del cuerpo y el efecto vasodilatador del sildenafil a nivel de las arterias pulmonares, se unen para basar la hipótesis general del estudio respecto a los cambios fisiológicos que la administración de sildenafil provoca en reposo y durante el ejercicio a una intensidad máxima y submáxima en los parámetros respiratorios, cardiovasculares y lactacidemia durante la exposición aguda a hipoxia hipobárica simulada (4000 m).

Se plantea como hipótesis general que:

Los cambios en los parámetros evaluados, deberían ser lo suficientemente grandes para ser detectados como significativos mediante técnicas estadísticas estándar. Eso permitiría considerar que la administración de sildenafil en dosis farmacológicas (el doble de la utilizada para tratar la disfunción eréctil) mejora el rendimiento durante una actividad física en condiciones de normoxia o en hipoxia hipobárica simulada de 4000 m.

De forma secundaria:

Comprobar si existen diferencias importantes relacionadas con el efecto del sildenafil entre hombre y mujeres.

Por último, averiguar la posibilidad mencionada por un autor previamente de que existen personas que no reaccionan al efecto del sildenafil en condiciones de hipoxia.

## ***1. A.- Hipoxia***

### **1.1.- Definición y contextualización**

La hipoxia es la disminución del abastecimiento de oxígeno (O<sub>2</sub>) a nivel celular, alterando el metabolismo y la producción de energía. Puede ser generalizada o regional (Beall 2001; Magalhães et al. 2002).

Existe una estrecha relación entre hipoxia, altitud y medicina. Actualmente más de 140 millones de personas viven en altitudes superiores a 2500 m, principalmente en el continente Americano; Asia; y África oriental, (Penaloza 2012), y cerca de 40 millones viajan por motivos de trabajo o recreacionales, además, actualmente la práctica de actividades al aire libre como excursionismo y montañismo, realizadas a mediana, gran o extrema altitud se ha incrementado cada año. Debido a la reducción en la presión barométrica y la consecuente disminución de la presión parcial de oxígeno, aparecen alteraciones y complicaciones en nuestro organismo afectando la salud general y también el rendimiento en actividades físicas; dicho fenómeno conocido como “*mal de montaña o mal de altura*”, a los cuales la medicina ha intentado encontrarle respuesta (West 2004; Basnyat & Murdoch 2003).

El mal de montaña, en sus diversas manifestaciones, aparece cuando la velocidad de ascenso excede a la capacidad de aclimatación del individuo, debido a los ajustes y disfunciones que se provocan en el organismo producto del descenso del contenido de oxígeno arterial (CaO<sub>2</sub>). La enfermedad de montaña es el término general para el mal agudo de montaña (MAM o AMS “*acute mountain sickness*” en inglés) y las complicaciones a las que puede derivar: edema cerebral de altitud (ECA o HACE



“*High Altitude Cerebral Edema*” en inglés), y edema pulmonar de altura (EPA o HAPE “*High Altitude Pulmonary Edema*” en inglés). (West 2004; West 2012)

Las primeras evidencias escritas al respecto del mal de altura datan del año 37 A.C., Too Kin, oficial chino describe lo que ocurre a un hombre de su tropa ““su cara se volvió pálida, su cabeza le dolía y comenzó a vomitar””(Gilbert 1983) En 1590, el padre José de Acosta, hace las primeras descripciones respecto de “lo sutil del aire que enferma a hombre y animales” (De Acosta 2006) al atravesar un punto actualmente desconocido en los Andes peruanos. Con el invento del barómetro por Torricelli, se descubre que la presión barométrica disminuye a mayor altitud. En 1660, Robert Boyle y Robert Hooke construyen la primera bomba de aire para las mediciones fisiológicas. En 1788, Lavoisier explica el papel del O<sub>2</sub> en la respiración humana. En 1878, Paul Bert, da el gran paso al establecer la primera relación entre los síntomas del Mal agudo de Montaña (MAM), y la falta de O<sub>2</sub> en la altura en su libro “*La Pression Barométrique*” (Bert 1878). La construcción en 1890 del *Observatoire Vallot* en el monte Montblac y en 1893 en Italia se instala la *Capanna Regina Margherita*, además del inicio de las expediciones a gran altura a comienzo del siglo XX para realizar mediciones médicas y fisiológicas han permitiendo los grandes avances en la fisiología de la altitud. En 1937, Hurtado realizará las primeras descripciones documentadas del edema agudo de pulmón de la altura en los Andes (Hurtado 1937). En 1960, C. Houston publica internacionalmente un caso de edema agudo pulmonar de la altura (Houston 1960). Durante la guerra de China e India en 1962 a unos 5.000 m, India perdió más soldados por mal de altura que en los combates. Los intentos de escalar el monte Everest culminaron en 1953 con la primera ascensión, en la que se utilizó O<sub>2</sub> suplementario, y el primer ascenso sin oxígeno, hasta entonces considerado fisiológicamente imposible por Reinhold

Meissner en 1978. En los últimos 60 años, las investigaciones para el entendimiento de la fisiología humana en condiciones de hipoxia, la base de la medicina de la altitud, ha permitido avanzar y aclarar muchas de las dudas existentes en diversos ámbitos y áreas no sólo respecto al mal de montaña y sus complicaciones sino al tratamiento en cuidados intensivos de pacientes con hipoxia tisular.

Una de las líneas de investigación directamente relacionada con el mal agudo de montaña, es el estudio del aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) producto de la hipoxia, la cual puede llegar a provocar EPA, dicha línea investigativa es la que se ha utilizado para realizar éste trabajo, enfocándose en la problemática de la hipertensión arterial pulmonar (HAP o PAH “*pulmonary arterial hypertension*”), el ejercicio y el uso del sildenafil.

## **1.2.- Tipos de hipoxia**

El descenso en el aporte de O<sub>2</sub> dependerá de las causas que la provocan. Barcroft ya en 1920 había realizado una clasificación de la hipoxia y ha sido complementada con otros autores. (Urdampilleta Otegui 2012; Jain 2009; Barcroft 1920)

**Hipóxica**: Saturación inadecuada del O<sub>2</sub> de la sangre debido a una reducción de O<sub>2</sub> en el aire, la ventilación disminuida del pulmón o enfermedad respiratoria. La presión parcial del O<sub>2</sub> en la sangre arterial (PaO<sub>2</sub>) es inferior a la normal, por lo que no llega suficiente O<sub>2</sub> a los alvéolos.

### 1. Oxigenación inadecuada en los pulmones:

- Disminución de O<sub>2</sub> en la atmósfera: **Exposición a la altitud**, espacios cerrados.

### 2. Hipoventilación:

- Parálisis o debilidad muscular inspiratoria debido a enfermedades neuromusculares o neurológicas, obesidad extrema, depresión central de la respiración por efecto de sedantes, narcóticos o anestésicos.
3. Trastornos pulmonares:
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica y enfisema, cor pulmonale hipóxico) o enfermedad pulmonar restrictiva (síndrome de dificultad respiratoria del adulto, lesiones en el pecho, deformidades del tórax y columna torácica).
4. Trastornos respiratorios del sueño:
- Apnea del sueño, ronquidos, hipoxia nocturna.
5. Aumento de la demanda de los tejidos más allá de la oferta normal (hipoxia relativa):
- **Ejercicio**, la inflamación y la hipertermia.

**Anémica:** Cuando la capacidad de la sangre de transportar el O<sub>2</sub> se reduce (hemoglobina anormal) por lo tanto no llega suficiente O<sub>2</sub> a los tejidos.

1. Transporte y entrega de O<sub>2</sub> inadecuada
- El transporte de O<sub>2</sub> se combina con la hemoglobina: La anemia, reducción de glóbulos rojos (GR), reducción efectiva la concentración de hemoglobina (carboxihemoglobina, metahemoglobina).
2. Aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno:
- Reducción de 2-3 difosfoglicerato (2-3 DPG) en GR; temperatura reducida; aumento del pH de la sangre.

**Circulatoria:** Disminución del flujo de sangre, siendo insuficiente para el transporte de O<sub>2</sub> a los tejidos.

1. Trastornos circulatorios:

- Disminución global del gasto cardíaco, mala distribución del gasto cardíaco; trastornos circulatorios regionales.

2. Disturbios de hemorreología y microcirculación:

- El aumento de la viscosidad; enfermedad en el conteo o características mecánicas de los eritrocitos (disminución de superficie, membrana celular rígida, etc.)

**Histotóxica:** Los tejidos no pueden utilizar el O<sub>2</sub> a pesar de que llega a los tejidos en cantidades adecuadas, generalmente por debido a la acción de tóxicos.

1. Intoxicación con cianuro u otros tóxicos metabólicos.

2. Reducción de enzimas celulares debido a la deficiencia de vitamina.

Se puede clasificar por la causa de la hipoxia a nivel ambiental:

**Hipoxia hipobárica (HH):** Disminución de la presión atmosférica, manteniendo la misma concentración de oxígeno en el aire (20.9 %). La presión PO<sub>2</sub> de la atmosfera al reducirse disminuye la presión atmosférica, por lo tanto, la diferencia de la presión entre los alvéolos y la sangre venosa de los capilares pulmonares disminuyen y arrastra también a la PO<sub>2</sub> en la sangre arterial, provocando una disminución en el aporte de O<sub>2</sub> a las células.

**Hipoxia normobárica (HN):** Se produce cuando a una misma presión atmosférica se reduce la proporción de oxígeno en el aire. Como sistemas hipóxicos normobáricos más utilizados:

a) Máscaras con mezcla de gases (nitrógeno añadido).

- b) Dispositivos respiratorios hipóxicos (máscaras o nariceras).
- c) Instalaciones o tiendas hipoxias normobáricas.

Otra posibilidad es la clasificación de la hipoxia en función de su evolución en el tiempo:

**Hipoxia aguda:** Exposición a la hipoxia en un corto periodo de tiempo (minutos, horas o pocos días).

**Hipoxia crónica:** Exposición prolongada a la hipoxia y que induce a respuestas de aclimatación compensatoria. Referido principalmente a personas nacidas en la altitud (nativos) o que viven permanentemente en altura.

**Hipoxia Intermitente (HI):** Se producen ciclos alternativos de hipoxia e normoxia, según la repetitividad y la intensidad del estímulo hipóxico se distinguen 3 divisiones:

- a) **HI episódica:** Es un estado hipóxico que muchas veces pasa inadvertida. Como actividades realizadas en altura, apnea del sueño o vuelos de larga duración.
- b) **HI periódica:** Es un estado de hipoxia de más larga duración. Como expediciones a montañas de extrema altitud.
- c) **HI crónica:** Se realizan exposiciones en normoxia e hipoxia de manera regular y permanente a lo largo del tiempo. mineros en Sudamérica, combinan trabajo por sobre los 4000m de una o dos semanas con periodos de descanso a nivel del mar de igual duración, durante años.

### **1.3.- Respuesta fisiológica del organismo a la exposición a hipoxia aguda**

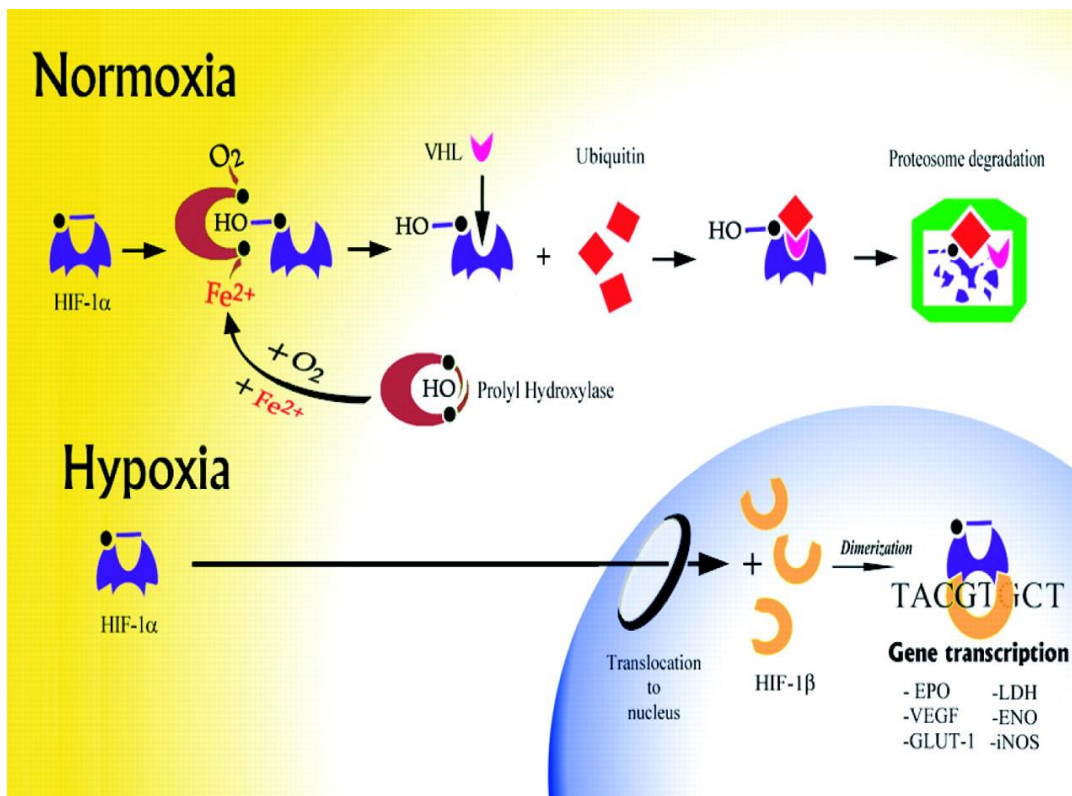
En el momento que el organismo se expone a la hipoxia, y la disminución de la PO<sub>2</sub> arterial se hace patente, se registra una serie de cambios fisiológicos en los diferentes sistemas en el cuerpo que intentan devolver el equilibrio, minimizar la hipoxemia y mantener la función celular, dicho proceso se conoce como *aclimatación*. (West 2004), sin embargo, no se llega a restaurar los valores a nivel del mar. Existe un componente de variabilidad en la velocidad y grado que cada persona para aclimatarse. Para describir cambios permanentes que se producen genéticamente durante generaciones y permiten a los seres humanos vivir mejor en la altura, se utiliza el término de *adaptación* (Beall 2014; Beall 2006; Bigham & Lee 2014)

#### **1.3.1.- HIF-1. Respuesta y modulación frente a la hipoxia**

La exposición a hipoxia genera cambios y adaptaciones para mantener el correcto funcionamiento del cuerpo frente a dicha condición. El principal responsable de generar y modular éstos cambios frente a al estímulo hipóxico, a nivel metabólico y hormonal (entre otros) es el factor inducible por hipoxia (HIF-1).(Semenza & Wang 1992). HIF-1 es una proteína compuesta por 2 subunidades: HIF-1a y HIF-1b. En condiciones de normoxia, el HIF-1a es degradado por la enzima prolihidroxilasa que provoca su hidroxilación y es conducido al lisosoma y destruido, mientras que en hipoxia, HIF-1a no se degrada, sino que se acumula y acaba uniéndose a HIF-1b dando lugar a HIF-1, que penetra en el núcleo celular permitiendo la activación y estimulación de diferentes genes (Figura 1).

Los niveles de HIF-1 aumentan exponencialmente cuando disminuye la concentración de O<sub>2</sub> a nivel tisular. El HIF-1 se expresa de forma constitutiva y se encuentra en prácticamente todos los tejidos de especies animales estudiadas.

Algunas de muchas funciones en las que participa HIF-1 es: aumento del transporte de oxígeno, el aumento de la capilarización, el cambio hacia un metabolismo anaeróbico y el equilibrio entre la proliferación celular y la apoptosis. HIF-1 potencia el transporte de  $O_2$  de la sangre por la estimulación de la eritropoyetina (EPO), así como otras proteínas necesarias en la movilización de hierro hacia la médula ósea como transferrina y el receptor de transferrina, que aumenta la eritropoyesis y el metabolismo del hierro dando lugar a un incremento en la producción de glóbulos rojos y hemoglobina. (Swenson & Bärtsch 2013)



**Figura 1.- Factor-1 hipoxia-inducible (HIF-1).** En condiciones de normoxia, HIF-1 $\alpha$  se produce continuamente y, en presencia de  $Fe^{2+}$  y  $O_2$ , se degrada continuamente a través de la proteína de Von Hippel Lindau (VHL) /ubiquitina / proteosoma. En hipoxia, la prolinhidroxilasa se inhibe y HIF-1 $\alpha$  se acumula. Después de la translocación y la combinación con el HIF-1 $\alpha$ , el factor de transcripción se une a elementos de respuesta hipóxica (HRE) secuencias para regular positivamente un número de genes tales como la EPO, VEGF, lactato deshidrogenasa (LDH), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), GLUT-1 y enolasa-1 (ENO). (Dibujo por Max Neal.) (LaManna et al. 2004).

HIF-1 estimula al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), iNOS y ET-1. Permite un aumento de la angiogénesis y de la densidad capilar, potenciando la

microcirculación mediante el mayor desarrollo de la red sanguínea capilar y mejorando los procesos de transferencia y transporte entre el torrente sanguíneo y las células, además de la difusión del O<sub>2</sub> y sustratos energéticos. Producto de la hipoxia, y frente al consiguiente descenso en la formación de energía por vía aeróbica, HIF-1 potencia la expresión de enzimas del metabolismo anaeróbico, de modo que se estimulan las vías de la glucólisis. Entre otros, se estimulan los siguientes genes: transportador de glucosa 1, fosfofructoquinasa L y C; lactato deshidrogenasa A; aldolasas A y C. (West et al. 2012)

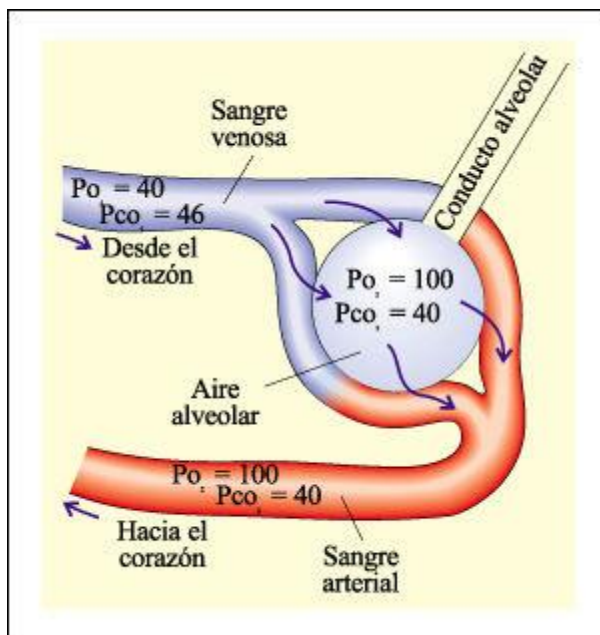
### **1.3.2.- Respuesta ventilatoria**

En normoxia, las diferencias en las presiones parciales de los gases en los alvéolos y de los gases disueltos en la sangre crean una diferencia de presión a través de la membrana respiratoria. En el hombre, a nivel del mar, la sangre arterial tiene una presión parcial de O<sub>2</sub> de aproximadamente 100 mm/Hg. En la sangre venosa el PO<sub>2</sub> es de aproximadamente 40 mm/hg. Para el CO<sub>2</sub>, la presión parcial de dióxido de carbono (PCO<sub>2</sub>) en la sangre venosa es de 46 mm/Hg, en comparación con una PCO<sub>2</sub> de 40 mm/Hg en los alvéolos (Figura 2). Dicha gradiente de presión en los gases es la base del intercambio gaseoso en la difusión pulmonar que permite el movimiento de un lado a otro de la membrana respiratoria del O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>. Sin embargo, en hipoxia, con la caída de la presión parcial de O<sub>2</sub>, dichas diferencias disminuyen notablemente, dificultando el intercambio.

La respuesta más inmediata a la hipoxia es el aumento de la ventilación, mecanismo que incrementa la ventilación alveolar de forma proporcional al grado de hipoxemia detectada en los quimiorreceptores periféricos (cuerpos carotídeos). La respuesta ventilatoria hipóxica (RVH o HVR *hypoxic ventilatory response* en inglés) provoca



una hiperventilación, con un descenso de la presión parcial arterial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) y, como consecuencia, se produce un ligero aumento de pH sanguíneo (alcalosis respiratoria) que se compensa parcialmente por medio de la excreción renal de bicarbonato. Este grado de alcalosis permite la fijación de  $\text{O}_2$  a la hemoglobina en el alveolo lo que hace que se desplace hacia la izquierda la curva de disociación de la hemoglobina, aumentando también la saturación de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ) (Calbet & Lundby 2009). El RVH tiene un alto grado de variabilidad entre los sujetos. Se



considera hoy día que una RVH normal favorece la aclimatación, mientras que una baja sensibilidad a la hipoxia y una mala respuesta individual de RVH puede contribuir a la susceptibilidad individual al mal de altura. (Dehnert et al. 2015).

**Figura 2. Presiones parciales alveolares.** La difusión de los gases es directamente proporcional a su diferencia de presión parcial. El gradiente de presión parcial de cada gas entre el aire alveolar y la sangre es el factor determinante de la difusión.

### 1.3.3.- Respuesta cardiovascular

Los ajustes cardiovasculares son necesarios para mantener el suministro de  $\text{O}_2$  al cerebro, el corazón y otros tejidos vitales. Otro de los mecanismos fisiológicos para mantener la homeostasis frente a la hipoxia viene dada por los quimiorreceptores periféricos de los cuerpos carotídeos que aumentan la actividad del sistema nervioso simpático que se ve reflejada en un aumento de catecolaminas, especialmente norepinefrina, (Basnyat & Murdoch 2003), provocando un aumento de la frecuencia

cardíaca y del gasto cardíaco (GC), tanto en reposo como a una misma intensidad absoluta de esfuerzo. El GC se incrementa por el aumento de la fuerza de contracción y tono vascular periférico, por otro lado, el volumen sistólico permanece igual o se reduce levemente, por la disminución del volumen del plasma sanguíneo, producto de la diuresis; mientras tanto, la presión arterial sistémica puede aumentar ligeramente de forma temporal, con el fin de contribuir así a mantener el transporte de O<sub>2</sub> en condiciones de reposo. El aumento de la actividad simpática además provoca un aumento en perfusión pulmonar, y la vasoconstricción y vasodilatación selectiva para optimizar el consumo de O<sub>2</sub> en los pulmones.

#### **1.3.4.- Respuesta Hematológica**

Inicialmente la exposición aguda a hipoxia provoca una hemoconcentración en parte debido a una liberación de formas globulares (contracción esplácnica) y también por reducción del volumen plasmático (diuresis aumentada y pérdidas hídricas asociadas a evapotranspiración respiratoria). Además, el aparato yuxtaglomerular de los riñones detecta la disminución de la concentración de O<sub>2</sub> en la sangre y estimula la segregación de EPO, lo que potencia la formación de eritrocitos, dicho aumento en la concentración de eritrocitos tiene por consecuencia un aumento de la hemoglobina, proteína encargada del transporte de O<sub>2</sub> en sangre, lo que favorece una mayor captación de O<sub>2</sub>. El HIF-1 es el encargado de activar la expresión del gen que codifica la EPO (ARNm EPO). Asimismo se produce un aumento de la viscosidad sanguínea, que afecta también volumen sistólico, y un desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha para favorecer la SaO<sub>2</sub>.

### **1.3.5.- Respuesta de la circulación pulmonar y vasoconstricción pulmonar hipóxica**

La circulación pulmonar responde a la hipoxia con un incremento en la presión de la arteria pulmonar y un aumento de las resistencias vasculares, a diferencia de la circulación sistémica la cual responde con vasodilatación. Este efecto es conocido como vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH), que es una respuesta vasomotora adaptativa a la hipoxia. Consiste en una redistribución del flujo sanguíneo a las áreas de los pulmones que no están por lo general bien perfundidos; generalmente estas zonas corresponden a los ápices pulmonares con el reclutamiento de capilares alveolares, considerando la menor perfusión con relación a las bases, como consecuencia de la menor presión pulmonar por el efecto de la gravedad, con el objetivo final de optimizar la ventilación por procesos activos de vasoconstricción. Es nuevamente el cuerpo carotídeo el quien permite detectar la disminución de O<sub>2</sub> en la sangre iniciando el proceso, liberando dopamina y los cuerpos neuroepiteliales que secretan en forma rápida y organizada serotonina que promueve la generación de corrientes iónicas a través de las membranas celulares favoreciendo el influjo de calcio y la salida de potasio. El aumento de PAP es rápido, proporcional a la presión alveolar PO<sub>2</sub>, y muy variable entre los individuos. HIF-1 participa directamente en el aumento de la presión pulmonar arterial. La hipoxia estimula la producción por parte del endotelio pulmonar de ET-1, un péptido capaz de inducir vasoconstricción y proliferación del músculo liso de los vasos pulmonares y VEGF, un agente proliferativo y remodelante de la microcirculación, que llevan a mayor hipertensión pulmonar. ET-1 aumenta en la altitud de forma inversamente proporcional a la SaO<sub>2</sub> y de manera directamente proporcional con el aumento en la presión sistólica de la arteria pulmonar.

Éste aumento de la PAP genera una sobrecarga en el ventrículo derecho, afectando la postcarga y el GC, (Swenson 2013; Sylvester et al. 2012). lo cual si dicha hipertensión se mantiene en el tiempo ya sea por exposición a hipoxia crónica o por enfermedades que tienen la hipertensión pulmonar como patología asociada, como la insuficiencia cardiaca crónica (Aldashev et al. 2005; Bates et al. 2011; Guazzi et al. 2004) o patologías pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o fibrosis pulmonar idiopática (I Blanco et al. 2010; Blanco et al. 2013; Zisman et al. 2010), puede acarrear consecuencias negativas, producto de la vasoproliferación y la remodelación vascular, tanto para las paredes de la arteria pulmonar como para el lado derecho del corazón. Sin embargo, los mecanismos y mediadores involucrados no se han aclarado totalmente.

#### **1.4.- Ejercicio e hipoxia**

Muchas de las respuestas a la hipoxia en reposo se ven exageradas durante el ejercicio, la respuesta ventilatoria se aumenta, por lo que, el equivalente respiratorio del oxígeno ( $VE/VO_2$ ) (cociente entre la ventilación y el consumo de oxígeno), que señala el grado de eficacia de la ventilación pulmonar, es mucho mayor en altura que a nivel del mar. Por lo tanto, para realizar un esfuerzo a la misma intensidad, hay que utilizar más energía que a nivel del mar debido dicho mayor trabajo respiratorio. El ejercicio en hipoxia también exacerba la reducción en la  $SaO_2$ , lo que reduce el  $CaO_2$  debido a la mayor extracción a nivel periférico y menor absorción durante el intercambio en los pulmones (Ghofrani et al. 2004; Naeije 2010), además de incrementar el riesgo de sufrir un edema pulmonar (Palmer 2010; Bärtisch et al. 2005), especialmente en personas con predisposición a sufrir mal agudo de montaña (Dehnert et al. 2006)

La reducción aguda de la  $PIO_2$ , disminuye la frecuencia cardíaca máxima durante el ejercicio de manera proporcional a la severidad de la hipoxia (Wehrlin & Hallén 2006; Hainsworth & Drinkhill 2007), lo cual limita en esta condición la capacidad compensadora de la FC. El volumen sistólico, tanto en condiciones de trabajo submáximo, como máximo, no es modificado por la hipoxia aguda (Palmer 2010; Richalet 2012). Por otro lado, el GC, durante el esfuerzo submáximo, se eleva durante la exposición aguda a hipoxia debido al incremento de la frecuencia cardíaca, compensando parcialmente la reducción en el  $CaO_2$ . Sin embargo, la frecuencia cardíaca máxima, no puede ser alcanzada debido que, existe un mecanismo compensador que limita la FC durante el ejercicio máximo en altura. Por lo tanto durante la exposición aguda, con un máximo GC, pero con un  $CaO_2$  reducido, el máximo transporte de  $O_2$  es menor, lo cual reduce la capacidad máxima de consumo de oxígeno. La disminución de la respuesta a la actividad del sistema nervioso simpático también influye en la FC máxima, lo que provoca también una disminución en el GC máximo.

#### **1.4.1.- Efectos sobre el volumen máximo de oxígeno ( $VO_{2MAX}$ )**

En hipoxia se produce una disminución de la  $SaO_2$  máxima que puede alcanzar la hemoglobina durante el ejercicio por lo que se compromete el suministro de oxígeno. Como consecuencia de esto, disminuye el rendimiento en ejercicios en las que se utilice fundamentalmente el metabolismo aeróbico, puesto que en hipoxia.

El efecto de la altitud sobre el  $VO_{2MAX}$  se pueden empezar a notar a partir de los 600 metros de altura (principalmente en deportistas bien entrenados) pero ya 1500 metros cuando el  $VO_{2MAX}$  disminuye un 1% cada 100 metros.

En hipoxia aguda el  $VO_{2MAX}$  está disminuido debido al descenso de la capacidad máxima del suministro de  $O_2$  y se produce por diferentes causas dependiendo del grado de hipoxia. A 4000 metros de altura o menos, la principal causa es la disminución en la saturación de la hemoglobina con el oxígeno, puesto que el GC máximo no se ha modificado. Sin embargo, con alturas superiores a los 4000 metros, el descenso del  $VO_{2MAX}$  si participa como causa el descenso del GC máximo (Calbet et al. 2003; Favret & Richalet 2007) El descenso del  $VO_{2MAX}$  con la hipoxia es mayor en personas que disponen de un  $VO_{2MAX}$  más alto pero esto no excluye que el mismo siga siendo mayor que el de las personas que lo tienen más bajo a nivel del mar. Por otra parte es importante señalar que ni siquiera tras una aclimatación completa a una determinada altitud se restablece la capacidad funcional del nivel del mar (Saltin & Calbet 2006).

La disminución de la capacidad aeróbica en hipoxia se refleja en el llamado "*umbral anaeróbico*". Debido que a medida que se incrementa la hipoxia y el individuo reduce su máxima capacidad aeróbica, por lo que la aparición del umbral anaeróbico se hace más precoz, y como consecuencia, utiliza más oxidación anaeróbica para un trabajo dado (Binns et al. 1987)

#### **1.4.2.- Vasoconstricción pulmonar hipóxica y ejercicio**

Como se ha mencionado anteriormente la VPH puede reducir el rendimiento del ejercicio debido al aumento de la presión arterial pulmonar, lo que incrementa la postcarga del ventrículo derecho, limitando el GC. Además, podría exacerbar la disminución en la saturación y transporte de  $O_2$  debido a una vasoconstricción pulmonar heterogénea que lleve a un mayor desequilibrio en la ventilación-perfusión. Un aspecto en relación con la VHP es la estrecha relación con el posible desarrollo de

edema pulmonar de gran altura (HAPE). Por lo tanto, la reducción de la HPV en condiciones de hipoxia (normobárica o hipobárica) podría mejorar el GC, la difusión y entrega de oxígeno, aumentando así el rendimiento en el ejercicio y de paso, prevenir y/o tratar en caso de sufrir HAPE (Penaloza 2012; Maggiorini et al. 2001; Bärttsch et al. 2005)

#### **Parte 1.A- Puntos clave**

- La hipoxia provoca mecanismos de adaptación de tipo respiratorio, cardiovascular y hematológico, todos ellos regulados por HIF-1.
- La magnitud de la respuesta y los tipos de adaptaciones que el cuerpo experimenta dependerán del tipo y duración de la exposición a la hipoxia.
- La hipoxia disminuye el rendimiento en el ejercicio afectando principalmente el  $VO_{2MAX}$ .
- La vasoconstricción pulmonar hipóxica aumenta la presión arterial pulmonar y podría ser una de las responsables de la disminución del rendimiento durante el ejercicio en hipoxia.

## ***1. B.- Sildenafil. Inhibidor de la 5-fosfodiesterasa (5-PDE)***

### **1.5.- Contextualización**

Sildenafil fue sintetizado en la década de los 80. En un principio se estudió su aplicación en hipertensión arterial sistémica y cardiopatía isquémica; posteriormente se demostraron sus efectos sobre la 5-PDE a nivel del cuerpo cavernoso con incremento de la función eréctil.

El sildenafil o más mundialmente conocido como Viagra, que ha sido utilizado para el tratamiento de la disfunción eréctil, (Boolell et al. 1996) es un inhibidor de la fosfodiesterasa (5-PDE) que incrementa las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico (GMP<sub>C</sub>), relajando la musculatura lisa de las arterias de territorios vasculares, especialmente en el cuerpo cavernoso y pulmón (Jackson et al. 1999). A nivel pulmonar, su efecto está enfocado en el tratamiento de la HAP (Sanchez et al. 1998; Abrams et al. 2000) dado que disminuye la resistencia vascular pulmonar, favoreciendo la captación de O<sub>2</sub> y aumentando así el CaO<sub>2</sub>, por lo que ha sido utilizado también en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (CHD) (Guazzi et al. 2004; Aldashev et al. 2005), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o fibrosis pulmonar idiopática (IPF) (Isabel Blanco et al. 2010; Blanco et al. 2013; Zisman et al. 2010), que padecen HAP como patología asociada a su enfermedad de base. El sildenafil fue capaz de disminuir la PAP y mejorar el rendimiento durante el ejercicio en estos pacientes.

Considerando que la exposición aguda a HN o HH, produce una VPH debido a la disminución en la presión alveolar de oxígeno (PAO<sub>2</sub>), generando una reducción de la difusión de O<sub>2</sub> en los pulmones y el decrecimiento en el transporte de O<sub>2</sub> a los demás tejidos. Por otro lado, el aumento de la presión arterial pulmonar, provoca la



sobrecarga en el ventrículo derecho, afectando la postcarga y el GC (Swenson 2013; Sylvester et al. 2012), se empezó a investigar sobre el efecto del sildenafil en la PHV y HAP en situaciones de hipoxia moderada o severa en personas sanas.

### **1.5.1- Endotelio vascular pulmonar**

Las células del endotelio vascular pulmonar regulan el tono vascular pulmonar, por medio del equilibrio entre los sistemas reguladores del tono vascular, manteniendo un estado de relajación. El endotelio tiene un papel central como mediador de la vasoconstricción pulmonar inducida por la hipoxia. El óxido nítrico (NO) y la endotelina-1 (ET-1), que son producidos por células endoteliales, son factores claves en la regulación del tono vascular pulmonar.

### **1.5.2.- Óxido Nítrico**

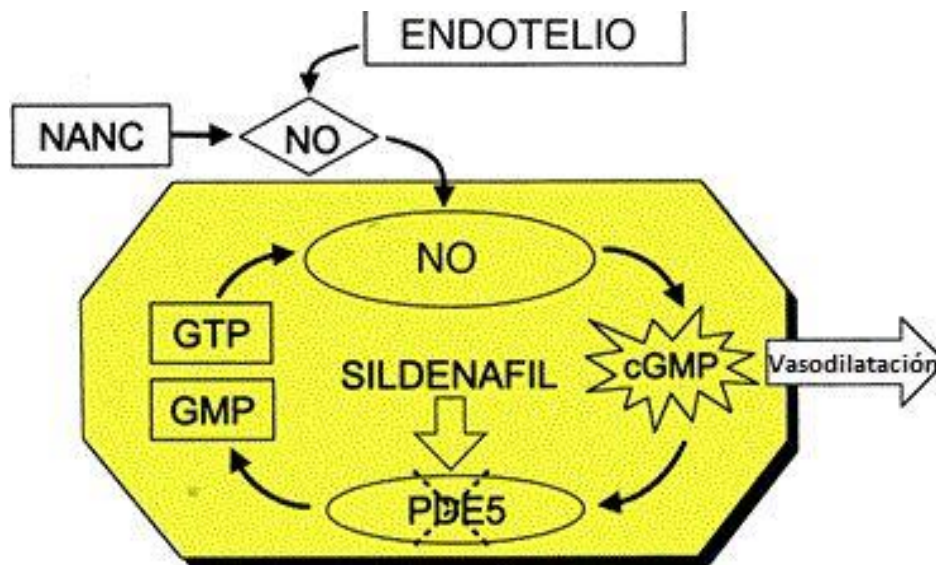
El óxido nítrico es un gas simple, liberado por la conversión del aminoácido L-arginina en L-citrulina, por acción de la enzima sintetasa de óxido nítrico (NOS), la cual tiene una amplia distribución en el organismo. El NO, una vez formado en el endotelio, puede difundir hacia las células subyacentes, donde activa a la enzima guanidicilasa (Gc) y ésta provoca el aumento intracelular de GMPc, mediador de los efectos fisiológicos. Éste a su vez activa la proteincinasa dependiente de cGMP que fosforila diversas proteínas involucradas en la regulación del calcio intracelular, y produce una reducción de este último, y finalmente, relajación del músculo liso con vasodilatación.

#### 1.5.4.- Sildenafil. (Inhibidor 5-PDE)

Las fosfodiesterasas (PDE) son una familia de enzimas que inactivan la adenosín monofosfato cíclico y la guanosín monofosfato cíclico, los segundos mensajeros de la prostaciclina y NO. (Rosas Romero et al. 2006)

El sildenafil es un inhibidor selectivo de 5-PDE, que se encuentra en altas concentraciones en la vasculatura pulmonar. La inhibición de 5-PDE incrementa los efectos vasodilatadores del NO en la HAP y previene la degradación de monofosfato de cGMP, esto promueve la relajación vascular del músculo liso e incrementa el flujo sanguíneo (figura 3).

Produce disminución de la PAP, la presión auricular derecha, la resistencia vascular pulmonar (PVR). Lo que puede producir disminución del GC e índice cardiaco (IC) secundario a los cambios hemodinámicos vasculares.



**Figura 3.- Ciclo bioquímico de la acción del sildenafil.** cGMP: guanosinmonofosfato cíclico /GMP: guanosinmonofosfato / GTP: guanosintrifosfato / NANC: sistema no adrenérgico-no colinérgico/NO: óxido nítrico / PDE5: fosfodiesterasa Tipo 5.

A nivel clínico, el uso del sildenafil ha demostrado que disminuye el PHV y la HAP (Guazzi et al. 2004; Zhao et al. 2001; Lyons et al. 2004; Mikhail et al. 2004; Galiè et al. 2005; Ghofrani et al. 2003; Ghofrani et al. 2002). En pacientes con HAP, al reducir la PVR y la postcarga, incrementa el CO y mejora la función ventricular. Por ese motivo ha sido utilizado en patologías como la CHD (Guazzi et al. 2004; Aldashev et al. 2005), COPD o IPF (Isabel Blanco et al. 2010; Blanco et al. 2013; Zisman et al. 2010), que tienen asociada a su enfermedad de base una hipertensión arterial pulmonar.

### **1.5.5.- Sildenafil, hipoxia y ejercicio.**

Debido a las mejorías experimentadas en personas con patologías con HAP, el sildenafil ha sido investigado como estrategia farmacológica para la reducción de la HAP en situaciones de hipoxia moderada o severa en personas sanas. Varios trabajos han demostrado que el sildenafil durante la exposición a mediana o gran altitud y en condiciones experimentales de hipoxia, disminuye el aumento de la presión arterial pulmonar; (Ricart et al. 2005; Zhao et al. 2001) y puede mejorar el rendimiento en ejercicio (Faoro et al. 2007; Ghofrani et al. 2004). Además, se ha demostrado que el sildenafil puede mejorar la SaO<sub>2</sub> durante varios días de exposición a la altitud (Richalet et al. 2005). Sin embargo, existen otros estudios que no han reportado grandes mejorías con el uso del sildenafil, durante el ejercicio en condiciones de hipoxia aguda (Kressler et al. 2011; Jacobs et al. 2011) o en hipoxia crónica (Faoro et al. 2007). Dado que el aumento de la PAP podría ser un factor limitante para el rendimiento físico durante el ejercicio en situaciones de hipoxia (Naeije et al. 2010), el sildenafil ha sido considerado potencialmente como una posible ayuda ergogénica para la actividad física en condiciones de hipoxia, e incluso hasta una posible

sustancia dopante, sin embargo, la WADA (*World Anti-Doping Agency*) no ha aceptado evidencias hasta la fecha para considerar al sildenafil en esa categoría.

Las discrepancias entre las investigaciones realizadas hasta ahora surgen por diversas dificultades tecnológicas, diferencias de diseño experimental y escaso número de participantes, las cuales ha hecho difícil la comparación de los resultados y la obtención de datos concluyentes.

#### **1.5.6.- Sildenafil y diferencias de género**

Las respuestas fisiológicas en condiciones de hipoxia en el hombre han sido extensamente estudiadas, a su vez también se ha avanzado respecto al estudio de la mujer en condiciones de hipoxia en diversos aspectos fisiológicos (Woorons et al. 2005; Bhaumik et al. 2008) y metabólicos (Braun et al. 1998a; Braun et al. 2000b; Braun et al. 2001c; Mawson et al. 2000; Muza et al. 2001), sin embargo, sobre el comportamiento del sildenafil en hipoxia, específicamente en la mujer y su comparación con el hombre, pocas investigaciones han sido publicadas (Olfert et al. 2011; Kressler et al. 2011; Jacobs et al. 2011).

Se mencionó que la mujer podría tener un mecanismo protector contra la hipoxia aguda durante máximo esfuerzo debido a poseer una mayor respuesta adaptativa a la hipoxia aguda al tener un mayor VE/VO<sub>2</sub> que los hombres, (Drinkwater et al. 1979; Paterson et al. 1987) sin embargo (Elliott & Atterbom 1978) no encontró diferencias asociadas al género en la RVH.

Las respuestas fisiológicas a la hipoxia se han reportado en varios estudios las mujeres o en ratas hembras, tienen una mayor capacidad para adaptarse a la hipoxia. (Leon-Velarde et al. 1997; Joseph et al. 2000) También se ha visto que las mujeres

son menos susceptibles a una serie de síndromes asociados a hipoxia tanto en la infancia como en la edad adulta.

No se han reportado comparaciones de las respuestas ventilatorias agudas de la exposición aguda de altitud entre hombres y mujeres y en diferentes niveles de progesterona y la progestina en las mujeres. Por lo tanto, tanto el género y los esteroides sexuales endógenos pueden controlar la actividad de las catecolaminas de manera diferente en las estructuras implicadas en la ruta quimioaférente, proporcionando así una base neuroquímica de las diferencias relacionadas con el sexo en la adaptación a la hipoxia.

#### **1.5.7.- Sildenafil, respondedores y no respondedores**

Una de las preguntas de investigación pendientes acerca de los efectos de sildenafil en condiciones de hipoxia es la aparente existencia de sujetos que no responden positivamente a efectos de la droga, como ha sido mencionado por Hsu et al. (Hsu et al. 2006). Una de las posibles causas de estas diferencias interindividuales sería una exagerada respuesta vascular pulmonar hipóxica afectando el volumen sistólico. Los sujetos que responden al sildenafil podrían ser identificados por una mayor disminución de SV durante el ejercicio en hipoxia en comparación con los no respondedores (Hsu et al. 2006).

### **Parte 1.B- Puntos clave**

- El sildenafil es un inhibidor selectivo de 5-PDE, que promueve la relajación vascular del músculo liso incrementando el flujo sanguíneo.
- El sildenafil es utilizado para el tratamiento de enfermedades asociadas a insuficiencia cardíaca y respiratoria.
- El sildenafil es una eficaz opción para disminuir la presión arterial pulmonar provocada por la hipoxia y disminuir la respuesta de vasoconstricción pulmonar hipóxica.
- La vasoconstricción pulmonar hipóxica al aumentar la presión arterial pulmonar podría ser una de las responsables de la disminución del rendimiento durante el ejercicio en hipoxia.
- Existe poco conocimiento sobre el sildenafil y su efecto en la mujer en situaciones de hipoxia.
- Existe la posibilidad de personas que no reaccionan al efecto del sildenafil en situaciones de hipoxia.



## **2.- Objetivos**





## **2.1.- Objetivo General:**

- Comparar los efectos del sildenafil en los parámetros respiratorios, cardiovasculares y metabólicos en reposo y durante un ejercicio máximo y submáximo, tanto en normoxia como durante la exposición aguda a hipoxia hipobárica de 4000 m de altitud simulada.

## **2.2.- Objetivos Específicos:**

- Determinar si los cambios fisiológicos en los parámetros evaluados en reposo debido a la administración de sildenafil son significativos tanto en normoxia como en hipoxia.
- Determinar si los cambios fisiológicos en los parámetros evaluados en ejercicio máximo y submáximo son significativamente afectados por la administración de sildenafil y permiten mejorar el rendimiento.
- Determinar diferencias del efecto del sildenafil en hombres y mujeres, en sus parámetros evaluados en reposo y durante un ejercicio máximo, tanto en normoxia como en una exposición hipoxia hipobárica aguda de altitud simulada de 4000 m.
- Establecer si existen sujetos que no responden a los efectos del sildenafil utilizando los parámetros cardiovasculares durante un ejercicio máximo en una exposición a hipoxia hipobárica aguda de altitud simulada de 4000 m.



### **3.- Material y Métodos**



### 3.1 Sujetos

Once jóvenes voluntarios sanos (Tabla 1) participaron en el estudio: 6 hombres y 5 mujeres, que normalmente viven a nivel del mar y no tienen registros anteriores de hipertensión pulmonar o mal agudo de montaña. El estudio se realizó siguiendo las pautas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki. Todos los sujetos asistieron a sesiones informativas previas en las que se señaló los beneficios que se esperaban obtener del estudio, los posibles efectos adversos, sus derechos a abandonar el estudio en cualquier momento y a tener privacidad total de los datos obtenidos y firmaron un formulario estándar de consentimiento informado. Se obtuvo la aprobación de la Comisión de Bioética de la Universitat de Barcelona (Institutional Review Board # IRB00003099).

Por razones técnicas, no fue posible obtener datos fiables de dos personas durante algunas de las pruebas realizadas, lo que impidió valorar la totalidad de sus datos para estos participantes. Un sujeto interrumpió la prueba de rendimiento máximo en condiciones de altitud simulada debido a molestias causadas por cefalea y mareos. En consecuencia, tan sólo los datos de 8 sujetos fueron considerados en el análisis final.

Sujetos	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Total (n= 11)	25 ± 3.9	66 ± 6.8	173.3 ± 6.6	22.0 ± 1.9
Hombres (n= 6)	26.8 ± 5.6	71 ± 5.9	177.3 ± 6.6	22.7 ± 2.5
Mujeres (n= 5)	23.3 ± 1.0	61 ± 4.5	169.3 ± 5.4	21.3 ± 1.3

**Tabla 1.- Datos antropométricos de los sujetos.**

### ***3.2 Diseño experimental***

El estudio doble ciego y cruzado y se llevó a cabo durante cuatro semanas consecutivas, a la misma hora y el mismo día de la semana para cada sujeto. La combinación de los dos factores de estudio, las condiciones barométricas (normoxia e hipoxia hipobárica) y la administración de sildenafil, se aplicó de forma aleatoria para evitar un posible efecto de entrenamiento a lo largo de los cuatro ensayos sucesivos. Los sujetos fueron sometidos a las pruebas a nivel del mar en dos días (un día para el placebo y el otro para el sildenafil), ya una altura simulada de 4000 metros en una cámara hipobárica en los otros dos días. Cada individuo se le administró de forma aleatoria en dos días con 100 mg de sildenafil y en los otros dos días con 100 mg de metilcelulosa como placebo, teniendo la cápsula opuesta en las otras dos sesiones correspondientes a las condiciones de normoxia e hipoxia. Las cápsulas se prepararon por personal farmacéuticos externos y se marcaron a ciegas. Una hora transcurrió entre la ingestión de la cápsula y las mediciones en todas las sesiones.

### ***3.3 Pruebas de esfuerzo***

Cada prueba de esfuerzo se compone de dos fases, con dos intensidades diferentes para evaluar la condición física individual en cada sesión. Todas las pruebas se realizaron en una bicicleta ergométrica (Excalibur, Lode, Groningen, Países Bajos). La ***primera fase*** (test incremental máximo) comenzó a partir de 20 vatios, y 20 vatios se añadieron por minuto hasta el agotamiento. La ***segunda fase*** fue una prueba de intensidad submáxima, que se prolongó durante 6 minutos a 60% de la carga de trabajo máxima alcanzada en la primera fase. El descanso entre cada una de las dos fases era de 30 minutos, hasta que el sujeto recuperase la frecuencia cardíaca basal.

Para simular una altitud de 4000 metros, se utilizó la cámara hipobárica (CHEX-1, Moelco, España) del Campus de Bellvitge de la Universidad de Barcelona. La presión barométrica dentro de la cámara durante las pruebas fue de 462 mmHg (616 hPa), lo que equivale a una  $pO_2$  inspirado (aire traqueal) de aproximadamente 90 mmHg. Las pruebas de esfuerzo a nivel del mar también se realizaron en el interior de la cámara hipobárica, con la puerta abierta y el sistema de vacío desconectado, utilizando el mismo equipo instrumental y protocolos indicados anteriormente para cada una de las dos fases de ejercicio.

### **3.3.1 Parámetros respiratorios:**

Para el análisis del intercambio de gases se utilizó una máscara de dos vías (Hans Rudolph, Kansas, EE.UU.) a través del sistema de intercambio de gases respiratorios "aliento a aliento", con un analizador automático de gases Metasys TR-Plus (Brainware SA, Francia) equipado con un neumotacógrafo.

Los parámetros recogidos fueron: frecuencia respiratoria (FR, respiración $\cdot$ min<sup>-1</sup>), ventilación ( $V_E$ , L $\cdot$ min<sup>-1</sup> BTPS), volumen corriente ( $V_T$ , L $\cdot$ min<sup>-1</sup>BTPS), consumo de oxígeno ( $VO_2$ , L $\cdot$ min<sup>-1</sup> STPD), consumo de oxígeno en relación con el peso corporal ( $VO_2$ , ml $\cdot$ kg $\cdot$ min<sup>-1</sup> STPD), producción de CO<sub>2</sub> ( $VCO_2$ , L $\cdot$ min<sup>-1</sup> STPD), cociente respiratorio (RER), fracción expirada de O<sub>2</sub> ( $F_{EO_2}$ ,%), fracción expirada de CO<sub>2</sub> ( $F_{ECO_2}$ ,%), equivalente respiratorio para el O<sub>2</sub> ( $VE/VO_2$ , L), equivalente respiratorio para el CO<sub>2</sub> ( $VE/VCO_2$ , L), presión parcial de oxígeno al final de la espiración ( $P_{ETO_2}$  mmHg) y PCO<sub>2</sub> al final de la espiración ( $P_{ETCO_2}$ , mmHg).



### 3.3.2 Parámetros cardiovasculares

Los parámetros hemodinámicos fueron determinados por un método no-invasivo de tecnología de medición pletismográfica (Nexfin, BMEYE, Ámsterdam, Holanda), usando el dedo medio de la mano izquierda. Las siguientes variables fueron evaluadas: presión arterial sistólica (Sis, mmHg), presión arterial diastólica (Dia, mmHg), presión arterial media (PAM, mmHg), volumen sistólico (SV, ml·beat<sup>-1</sup>), resistencia vascular periférica (RSV, dyn·sec·cm<sup>-5</sup>), contractibilidad (dP/dt, mmHg·s<sup>-1</sup>), gasto cardíaco (GC, L·min<sup>-1</sup>), índice cardíaco (IC, L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>), índice sistólico (IS, ml·beat<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>), índice de resistencia vascular sistémica (IRSV, dyn·sec·cm<sup>-5</sup>·m<sup>-2</sup>) y presión de pulso (PP, mmHg). Frecuencia cardíaca (FR, latidos·min<sup>-1</sup>) fue monitorizada usando un pulsómetro (Polar Accurex Plus, Polar Electro OY, Finlandia).

### 3.3.3 Concentración de lactato y saturación de oxígeno arterial

Concentración de lactato en sangre (LA, mmol/L) fue obtenida usando un análisis micro-método (Reflotron, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany). La SaO<sub>2</sub> fue obtenida usando un oxímetro de pulso (Onyx II 9550, Nonin Medical Inc., Plymouth, MN). Para la prueba de esfuerzo máxima, la concentración de LA y la SaO<sub>2</sub> fueron obtenidos al final del ejercicio; en la prueba submáxima, la SaO<sub>2</sub> fue obtenida al final de cada minuto; en cambio el LA fue obtenido al final del ejercicio (minuto 6).

### ***3.4 Análisis Estadístico***

Para el tratamiento de los datos, representación gráfica y análisis estadístico, se utilizó el paquete de software SigmaPlot 12 (Systat Software, San José, CA, USA). Los valores son expresados en valores medios  $\pm$  y desviación estándar (D.E.) si no se indica lo contrario. El valor de significación estadística fue considerado cuando el valor  $p < 0.05$ .

Para comprobar una posible mejora del rendimiento en las pruebas máxima y submáxima se analizaron los parámetros respiratorios, cardiovasculares,  $W_{\text{peak}}$ , LA y  $\text{SaO}_2$  obtenidos en reposo y en ejercicio en ambas pruebas independientemente. Las diferencias entre el tratamiento con sildenafil y con placebo para las dos condiciones ambientales (normoxia – hipoxia) se compararon mediante ANOVA de dos vías y una prueba t de Student pareada. La prueba de Wilcoxon no paramétrica se aplicó en el caso de distribución no normal (prueba de Shapiro-Wilk) de las muestras.

Al objeto de contrastar posibles diferencias en el efecto de sildenafil entre ambos sexos, se analizaron los parámetros respiratorios, cardiovasculares,  $W_{\text{peak}}$ , LA y  $\text{SaO}_2$  obtenidos en reposo y en la prueba incremental máxima. Se consideraron por separado los efectos de cada factor y el efecto combinado de las dos variables experimentales (género y sildenafil), mediante una prueba de ANOVA de dos vías con medidas repetidas. La normalidad se comprobó mediante una prueba de Shapiro-Wilk. En el caso de distribución no normal, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis no paramétrica. En los casos en que se observaron diferencias significativas, se realizó un análisis post hoc utilizando el método de Holm-Sidak. Con el fin de establecer el efecto de la condición barométrica (hipoxia vs normoxia), se realizó la prueba t de Student emparejado para las variables  $W_{\text{peak}}$  y LA.

Finalmente se analizaron los valores obtenidos en los parámetros cardiovasculares,  $W_{peak}$  y  $SaO_2$  durante el test incremental máximo, al objeto de observar posibles diferencias en la respuesta al sildenafil en los sujetos. Las diferencias entre el sildenafil y el placebo para las dos condiciones ambientales se compararon mediante una ANOVA de dos vías con medidas repetidas. También se realizó un análisis post-hoc con el método de Tukey. En caso de diferencias significativas, se utilizó la prueba t de Student con datos apareados para la comparación directa entre los grupos. Con el fin de validar la capacidad de predecir la clasificación de sujetos respondedores (R) y no respondedores (NR) se realizó un análisis discriminante basado en funciones de clasificación por medio del paquete estadístico R. Este procedimiento está diseñado para desarrollar un conjunto de funciones discriminantes, que pueden ayudar a predecir la clasificación basada en los valores de otras variables cuantitativas. El valor de la función discriminante menor de  $p < 0.05$  es estadísticamente significativo con un nivel de confianza del 95%. La clasificación de los grupos (R frente NR) se realizó a priori arbitrariamente de acuerdo con la tendencia observada en los cambios inducidos por sildenafil durante el ejercicio hipóxico sobre algunos parámetros cardiovasculares tales como VS, GC, RSV y IRSV en comparación con el tratamiento con placebo.

## **4.- Resultados**

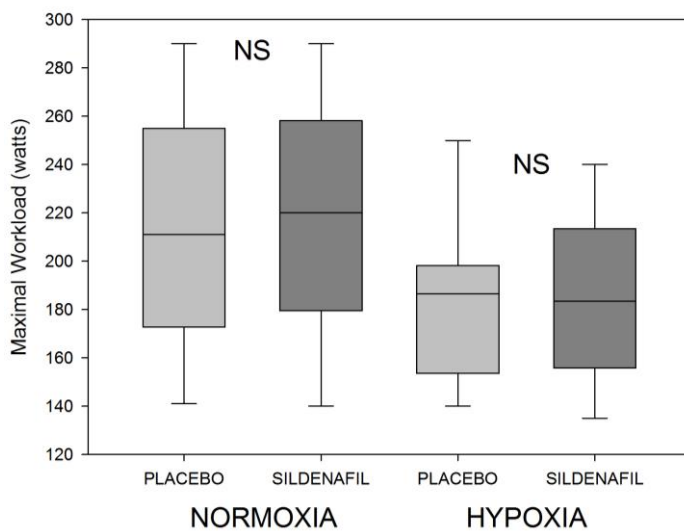


***4.1.- ¿Es capaz el sildenafil de mejorar el rendimiento en una prueba de condición física máxima o submáxima durante una exposición aguda a hipoxia hipobárica con altitud simulada de 4 mil metros?***

El aumento de la presión arterial pulmonar, debido a la VPH, podría ser un factor limitante para el rendimiento físico durante la exposición hipóxica. Sildenafil se ha demostrado que reduce la PAP en situaciones de hipoxia moderada o grave, por lo tanto su papel como una posible ayuda ergogénica e incluso una posible sustancia dopante debe ser considerado.

#### 4.1.1.- $W_{peak}$ en hipoxia hipobárica y normoxia con sildenafil y placebo

La figura 4 muestra el  $W_{peak}$  alcanzado en condiciones de HH y normoxia después de de la administración de sildenafil o placebo. Como era de esperar, la HH disminuyó claramente el  $W_{peak}$  ( $p < 0.05$ ), aunque las diferencias entre el placebo (-13.1%) y sildenafil (-15.1%) no fueron significativas. A nivel del mar,  $W_{peak}$  fue ligeramente superior (+2.9%) después de la administración de sildenafil que después del placebo, pero esta diferencia no fue significativa. Los débiles efectos del sildenafil sobre  $W_{peak}$  fueron más patente en condiciones de hipoxia, con un aumento insignificante (+0.9%) en comparación con el placebo.



**Figura 4.-  $W_{peak}$  alcanzado en condiciones de HH y normoxia después de de sildenafil o placebo.** Placebo (gris claro) o sildenafil (gris oscuro) en normoxia (a la izquierda) y a 4000 m sobre el nivel del mar de altitud simulada en la cámara hipobárica (a la derecha). NS (no significativo)

#### 4.1.2.- Parámetros respiratorios y cardiovasculares al final del ejercicio máximo en hipoxia hipobárica y normoxia con sildenafil y placebo

Los datos en reposo se presentan en la Tabla 2. Los mismos parámetros al final del ejercicio máximo se presentan en la Tabla 3. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas debido a la administración de sildenafil para cualquiera de los parámetros respiratorios y cardiovasculares cuando los dos factores, normoxia e hipoxia, se compararon en reposo o durante el ejercicio.

**Tabla 2.-** Parámetros respiratorios y cardiovasculares en reposo, en normoxia e hipoxia usando placebo y sildenafil.

Variable	Reposo Normoxia			Reposo Hipoxia			
	Placebo	Sildenafil	P valor	Placebo	Sildenafil	P valor	
Parámetros Respiratorios	FR (respiración·min <sup>-1</sup> )	17 ± 1.9	18 ± 3.5	0.576	17 ± 3.5	17 ± 2.2	0.931
	V <sub>E</sub> (BTPS) (L·min <sup>-1</sup> )	10.32 ± 1.5	10.23 ± 1.8	0.906	11.95 ± 0.9	12.35 ± 2.1	0.661
	VT (L)	0.544 ± 0.1	0.520 ± 0.1	0.630	0.723 ± 0.1	0.724 ± 0.1	0.992
	VO <sub>2</sub> /kg (ml·kg·min <sup>-1</sup> )	5.256 ± 0.9	5.488 ± 1.2	0.722	5.909 ± 0.9	5.422 ± 1.1	0.237
	VO <sub>2</sub> (L·min <sup>-1</sup> )	0.343 ± 0.1	0.368 ± 0.1	0.574	0.387 ± 0.1	0.356 ± 0.1	0.262
	RER	0.823 ± 0.1	0.796 ± 0.1	0.454	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.04	0.875
	VCO <sub>2</sub> (L·min <sup>-1</sup> )	0.27 ± 0.04	0.29 ± 0.1	0.664	0.32 ± 0.04	0.29 ± 0.1	0.148
	FeO <sub>2</sub> (%)	16.97 ± 0.3	16.79 ± 0.5	0.420	14.36 ± 0.6	14.93 ± 1.2	0.148
	FeCO <sub>2</sub> (%)	3.24 ± 0.4	3.36 ± 0.4	0.496	5.54 ± 0.6	4.95 ± 1.0	0.065
	V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> (L)	32.34 ± 3.2	29.86 ± 3.8	0.217	31.18 ± 2.9	35.40 ± 5.5	0.059
	V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> (L)	39.29 ± 4.7	37.60 ± 4.8	0.484	37.88 ± 3.9	43.26 ± 7.7	0.059
	O <sub>2</sub> Pulso	4.21 ± 1.1	4.39 ± 1.4	0.712	4.33 ± 0.9	3.98 ± 1.0	0.241
	PETO <sub>2</sub> (mmHg)	106.25 ± 2.7	105.75 ± 2.8	0.729	48.28 ± 2.5	50.12 ± 3.3	0.133
	PETCO <sub>2</sub> (mmHg)	34.50 ± 2.9	35.25 ± 3.2	0.559	33.19 ± 3	30.85 ± 3.5	0.108
Parámetros Cardiovasculares	Sis (mmHg)	117 ± 8.2	119 ± 10	0.521	124 ± 12.9	116 ± 17.7	0.324
	Dia (mmHg)	75 ± 5.8	79 ± 7.8	0.290	80 ± 8.4	75 ± 10.2	0.358
	PAM (mmHg)	91 ± 5.9	95 ± 8	0.318	97 ± 9.4	91 ± 12.5	0.302
	VS (ml·latido <sup>-1</sup> )	84 ± 8	82.6 ± 13.2	0.768	85.3 ± 16.5	82.6 ± 11.4	0.715
	RSV (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> )	1168 ± 148	1285 ± 286	0.346	1119 ± 271	997 ± 194	0.159
	dP/dt (mmHg·s <sup>-1</sup> )	759 ± 167	785 ± 306	0.834	938 ± 302	899 ± 235	0.762
	GC (L·min <sup>-1</sup> )	6.4 ± 0.7	6.4 ± 1.3	0.902	7.4 ± 2.0	7.5 ± 1.1	0.907
	IC (L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	3.6 ± 0.4	3.6 ± 0.7	0.954	4.2 ± 1.2	4.2 ± 0.6	0.934
	IS (ml·latido <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	46.6 ± 3.3	45.9 ± 6.4	0.729	48.0 ± 10.0	46 ± 4.6	0.628
	IRVS (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> )	2084 ± 301	2282 ± 494	0.378	2005 ± 532	1773 ± 336	0.147
	PP (mmHg)	41.1 ± 4.6	39.6 ± 8.6	0.600	44.1 ± 8.8	40.3 ± 9.1	0.422
FC (latido·min <sup>-1</sup> )	84 ± 16.1	85 ± 12.6	0.920	92 ± 16.9	92 ± 19.5	0.984	

Valores son expresados como media ± desviación estándar. FR, frecuencia respiratoria; V<sub>E</sub>(BTPS) volumen de aire espirado (a la temperatura corporal y la presión saturada de agua); VT, volumen tidal; VO<sub>2</sub> /kg, consumo de oxígeno de acuerdo con el peso corporal; VO<sub>2</sub>, consumo de oxígeno; RER, cociente respiratorio; VCO<sub>2</sub>, producción de dióxido de carbono; FeO<sub>2</sub>, fracción de oxígeno expirado; FeCO<sub>2</sub>, fracción de dióxido de carbono expirado; V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub>, equivalente respiratorio de oxígeno; V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>, equivalente respiratorio del dióxido de carbono; O<sub>2</sub> Pulso, oxígeno de pulso; PETO<sub>2</sub>, presión parcial de oxígeno al final de la espiración; PETCO<sub>2</sub>, presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración; Sis, presión sistólica arterial; Dia, presión diastólica arterial; PAM, presión arterial media; VS, volumen sistólico; SVR, resistencia vascular sistémica; dP/dt, contractibilidad; GC, gasto cardíaco; IC, índice cardíaco; IS, índice sistólico; IRVS, índice de resistencia vascular sistémica; PP, presión de pulso; FC, frecuencia cardíaca.



**Tabla 3.-** Parámetros respiratorios y cardiovasculares al final de la prueba máxima en normoxia e hipoxia utilizando placebo y sildenafil.

Variable	Ejercicio Normoxia			Ejercicio Hipoxia		
	Placebo	Sildenafil	P valor	Placebo	Sildenafil	P valor
FR (respiración·min <sup>-1</sup> )	50 ± 11.0	50 ± 10.4	0.852	52 ± 8.4	49 ± 8.7	0.323
V <sub>E</sub> (BTPS) (L·min <sup>-1</sup> )	101.86 ± 30.3	106.20 ± 31.2	0.218	109.46 ± 25.7	108.27 ± 29.5	0.822
VT (L)	1.815 ± 0.2	1.916 ± 0.4	0.342	2.114 ± 0.3	2.186 ± 0.4	0.417
VO <sub>2</sub> /kg (ml·kg·min <sup>-1</sup> )	41.963 ± 9.4	43.268 ± 6.0	0.545	34.105 ± 4.1	34.243 ± 6.2	0.937
VO <sub>2</sub> (L·min <sup>-1</sup> )	2.789 ± 0.8	2.868 ± 0.6	0.579	2.270 ± 0.5	2.272 ± 0.5	0.985
RER	1.190 ± 0.2	1.160 ± 0.1	0.335	1.266 ± 0.1	1.252 ± 0.1	0.647
VCO <sub>2</sub> (L·min <sup>-1</sup> )	3.25 ± 0.7	3.32 ± 0.7	0.567	2.871 ± 0.6	2.836 ± 0.7	0.808
FeO <sub>2</sub> (%)	17.29 ± 0.7	17.36 ± 0.6	0.516	16.250 ± 0.6	16.175 ± 0.6	0.554
FeCO <sub>2</sub> (%)	4.06 ± 0.6	3.88 ± 0.5	0.149	5.5 ± 0.7	5.5 ± 0.6	1.00
VE/VO <sub>2</sub> (L)	36.64 ± 8.5	36.86 ± 6.7	0.242	48.61 ± 7.7	47.85 ± 7.3	0.592
VE/VCO <sub>2</sub> (L)	30.54 ± 4.1	31.56 ± 3.7	0.886	38.44 ± 5.9	38.1 ± 3.7	0.829
O <sub>2</sub> Pulso	16.86 ± 6.4	16.29 ± 3.7	0.687	13.1 ± 2.7	13.2 ± 3.1	0.828
PETO <sub>2</sub> (mmHg)	116 ± 6.9	116.5 ± 6.5	0.529	63.31 ± 3.2	62.50 ± 3.7	0.309
PETCO <sub>2</sub> (mmHg)	36.5 ± 6.8	35.13 ± 5.8	0.196	27.5 ± 3.2	27.92 ± 3.3	0.710
Sis (mmHg)	182 ± 13.5	175 ± 12.2	0.145	169 ± 17.7	160 ± 21.1	0.129
Dia (mmHg)	103 ± 11.7	102 ± 8.7	0.730	99 ± 16.4	94 ± 10.9	0.317
PAM (mmHg)	137 ± 10.9	133 ± 6.9	0.205	126 ± 17.8	120 ± 13.1	0.216
VS (ml·latido <sup>-1</sup> )	110 ± 21.6	108 ± 24.3	0.839	105 ± 24.7	107 ± 12.4	0.816
RSV (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> )	628 ± 189	598 ± 143	0.610	633 ± 220	543 ± 71	0.241
dP/dt (mmHg·s <sup>-1</sup> )	2130 ± 588	2072 ± 632	0.813	1904 ± 454	1789 ± 472	0.619
GC (L·min <sup>-1</sup> )	18.9 ± 4.5	18.7 ± 4	0.893	17.4 ± 4.2	18.0 ± 2.0	0.573
IC (L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	10.5 ± 2.2	10.4 ± 1.9	0.922	9.7 ± 2.3	10.1 ± 0.9	0.550
IS (ml·latido <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	60.9 ± 10.9	60 ± 12.1	0.821	58.6 ± 14.0	59.9 ± 4.5	0.825
IRVS (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> )	1111 ± 295	1059 ± 222	0.619	1127 ± 398	966 ± 118	0.243
PP (mmHg)	78 ± 11.9	73 ± 14.9	0.340	70 ± 9.8	66 ± 14.1	0.454
FC (latido·min <sup>-1</sup> )	171 ± 20.0	177 ± 16.1	0.417	173 ± 12.5	173 ± 18.9	0.872

Valores son expresados como media ± desviación estándar. FR, frecuencia respiratoria; V<sub>E</sub>(BTPS) volumen de aire espirado (a la temperatura corporal y la presión saturada de agua); VT, volumen tidal; VO<sub>2</sub> /kg, consumo de oxígeno de acuerdo con el peso corporal; VO<sub>2</sub>, consumo de oxígeno; RER, cociente respiratorio; VCO<sub>2</sub>, producción de dióxido de carbono; FeO<sub>2</sub>, fracción de oxígeno expirado; FeCO<sub>2</sub>, fracción de dióxido de carbono expirado; VE/VO<sub>2</sub>, equivalente respiratorio de oxígeno; VE/VCO<sub>2</sub>, equivalente respiratorio del dióxido de carbono; O<sub>2</sub> Pulso, oxígeno de pulso; PETO<sub>2</sub>, presión parcial de oxígeno al final de la espiración; PETCO<sub>2</sub>, presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración; Sis, presión sistólica arterial; Dia, presión diastólica arterial; PAM, presión arterial media; VS, volumen sistólico; SVR, resistencia vascular sistémica; dP/dt, contractibilidad; GC, gasto cardíaco; IC, índice cardíaco; IS, índice sistólico; IRVS, índice de resistencia vascular sistémica; PP, presión de pulso; FC, frecuencia cardíaca.

#### **4.1.3.- Parámetros respiratorios y cardiovasculares al final del ejercicio submáximo.**

Parámetros cardiovasculares y respiratorios se presentan en la Tabla 4. En normoxia,  $\dot{V}_{E}O_2$  y  $\dot{V}_{T}O_2$  fueron los únicos parámetros respiratorios que tenían diferencias significativamente ( $p < 0.05$ ) con el sildenafil que con placebo. En hipoxia, no se detectaron diferencias significativas en ningún parámetro respiratorio. En cuanto a los parámetros cardiovasculares, sólo  $\dot{V}_E$  mostró un valor significativamente ( $p < 0.05$ ) inferior para sildenafil que para el placebo. RSV e IRVS en hipoxia fueron menores con sildenafil.

#### **4.1.4.- Lactato (LA) y saturación de oxígeno ( $SaO_2$ ) para los test máximo y submáximo**

Valores de LA y  $SaO_2$  se presentan en la Tabla 5. Los niveles de LA en sangre tendían a ser ligeramente más altos (alrededor del 5%) después de la administración de sildenafil, aunque no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre sildenafil y placebo en las dos pruebas en ambas condiciones ambientales. No hay diferencias significativas en  $SaO_2$  durante o al final de la prueba submáxima en cualquier condición ambiental. Por lo tanto, esta prueba también no reveló ningún efecto significativo de la administración de sildenafil durante el ejercicio.

**Tabla 4.-** Parámetros respiratorios y cardiovasculares al final de la prueba submáxima normoxia e hipoxia utilizando placebo y sildenafil.

Variable	Ejercicio Normoxia			Ejercicio Hipoxia		
	Placebo	Sildenafil	P valor	Placebo	Sildenafil	P valor
FR (respiración·min <sup>-1</sup> )	33 ± 3.7	35 ± 5.8	0.139	39 ± 7.1	38 ± 5.2	0.496
V <sub>E</sub> (BTPS) (L·min <sup>-1</sup> )	65.21 ± 13.6	68.84 ± 15.7	0.052	86.09 ± 13.3	83.42 ± 14.0	0.171
VT (L)	1.798 ± 0.3	1.796 ± 0.4	0.986	2.229 ± 0.4	2.212 ± 0.4	0.817
VO <sub>2</sub> /kg (ml·kg·min <sup>-1</sup> )	33.450 ± 5.1	33.638 ± 5.7	0.856	31.111 ± 3.8	31.494 ± 2.7	0.593
VO <sub>2</sub> (L·min <sup>-1</sup> )	2.226 ± 0.5	2.235 ± 0.5	0.901	2.055 ± 0.4	2.079 ± 0.3	0.635
RER	0.992 ± 0.1	1.009 ± 0.1	0.379	1.056 ± 0.1	1.030 ± 0.1	0.193
VCO <sub>2</sub> (L·min <sup>-1</sup> )	2.18 ± 0.4	2.24 ± 0.5	0.318	2.16 ± 0.4	2.14 ± 0.3	0.521
FeO <sub>2</sub> (%)	<b>16.66 ± 0.7</b>	† <b>16.88 ± 0.6</b>	<b>0.046</b>	15.78 ± 0.6	15.58 ± 0.6	0.234
FeCO <sub>2</sub> (%)	4.11 ± 0.6	3.99 ± 0.5	0.129	5.25 ± 0.7	5.36 ± 0.5	0.309
VE/VO <sub>2</sub> (L)	30.05 ± 7.6	31.31 ± 6.4	0.139	42.33 ± 6.1	40.30 ± 5.4	0.148
VE/VCO <sub>2</sub> (L)	30.08 ± 4.9	30.90 ± 4.9	0.182	40.11 ± 5.0	39.06 ± 3.9	0.187
O <sub>2</sub> Pulso	13.46 ± 3.6	13.45 ± 3.8	0.975	12.16 ± 2.3	12.7 ± 2.8	0.073
PETO <sub>2</sub> (mmHg)	<b>109.25 ± 6.6</b>	† <b>110.63 ± 6.3</b>	<b>0.020</b>	34.93 ± 1.9	34.25 ± 2.0	0.134
PETCO <sub>2</sub> (mmHg)	38.25 ± 5.1	37.50 ± 5.6	0.111	15.91 ± 2.2	16.38 ± 1.9	0.204
Sis (mmHg)	156 ± 7.9	164 ± 18.7	0.190	161 ± 20.1	153 ± 20.9	0.260
Dia (mmHg)	92 ± 7.0	95 ± 8.4	0.520	<b>95 ± 12.7</b>	† <b>86 ± 10.7</b>	<b>0.016</b>
PAM (mmHg)	120 ± 5.6	123 ± 10.3	0.367	120 ± 14.9	112 ± 13.0	0.059
VS (ml·latido <sup>-1</sup> )	109 ± 20.1	112 ± 23.3	0.720	107 ± 23.5	113 ± 19.0	0.351
RSV (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> )	557 ± 128	556 ± 146	0.990	598 ± 213	499 ± 131	0.059
dP/dt (mmHg·s <sup>-1</sup> )	1685 ± 277	1976 ± 598	0.172	1832 ± 488	1829 ± 533	0.989
GC (L·min <sup>-1</sup> )	18.1 ± 3.6	18.8 ± 4.3	0.595	18.3 ± 4.9	18.8 ± 3.7	0.706
IC (L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	10.1 ± 1.8	10.4 ± 2.1	0.629	10.1 ± 2.5	10.5 ± 1.9	0.609
IS (ml·latido <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	60.4 ± 8.9	62 ± 10.5	0.725	59.3 ± 11.3	63 ± 7.9	0.316
IRVS (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> )	987 ± 204	983 ± 224	0.969	1063 ± 338	883 ± 188	0.051
PP (mmHg)	63.8 ± 7.7	69.1 ± 12.3	0.270	66 ± 12.3	66.9 ± 14.5	0.870
FC (latido·min <sup>-1</sup> )	166 ± 11	168 ± 13.8	0.488	170 ± 15.8	166 ± 18.2	0.236

Valores son expresados como media ± desviación estándar. † Diferencias significativas para sildenafil vs. placebo. FR, frecuencia respiratoria; V<sub>E</sub>(BTPS) volumen de aire espirado (a la temperatura corporal y la presión saturada de agua); VT, volumen tidal; VO<sub>2</sub> /kg, consumo de oxígeno de acuerdo con el peso corporal; VO<sub>2</sub>, consumo de oxígeno; RER, cociente respiratorio; VCO<sub>2</sub>, producción de dióxido de carbono; FeO<sub>2</sub>, fracción de oxígeno expirado; FeCO<sub>2</sub>, fracción de dióxido de carbono expirado; VE/VO<sub>2</sub>, equivalente respiratorio de oxígeno; VE/VCO<sub>2</sub>, equivalente respiratorio del dióxido de carbono; O<sub>2</sub> Pulso, oxígeno de pulso; PETO<sub>2</sub>, presión parcial de oxígeno al final de la espiración; PETCO<sub>2</sub>, presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración; Sis, presión sistólica arterial; Dia; presión diastólica arterial; PAM, presión arterial media; VS, volumen sistólico; SVR, resistencia vascular sistémica; dP/dt, contractibilidad; GC, gasto cardíaco; IC, índice cardíaco; IS, índice sistólico; IRVS, índice de resistencia vascular sistémica; PP, presión de pulso; FC, frecuencia cardíaca.

**Tabla 5.-** Concentración de lactato en sangre y saturación arterial de oxígeno en las pruebas máxima y submáxima en normoxia e hipoxia utilizando placebo y sildenafil.

<b>Fase Máxima</b>									
	<i>Normoxia</i>				<i>Hipoxia</i>				
	<u>Placebo</u>	<u>Sildenafil</u>	$\Delta$ (%)	p-valor	<u>Placebo</u>	<u>Sildenafil</u>	$\Delta$ (%)	p-valor	
LA (mmol·L <sup>-1</sup> )	8.3 ± 1.8	8.54 ± 1.6	2.8	0.79	8.21 ± 2.1	8.66 ± 1.6	5.2	0.64	
SaO <sub>2</sub> (%)	95.4 ± 4.0	96.5 ± 2.1	1.1	0.70	75.3 ± 4.8	77.6 ± 3.6	3.0	0.08	

<b>Fase Submáxima</b>									
	<i>Normoxia</i>				<i>Hipoxia</i>				
	<u>Placebo</u>	<u>Sildenafil</u>	$\Delta$ (%)	p-valor	<u>Placebo</u>	<u>Sildenafil</u>	$\Delta$ (%)	p-valor	
LA (mmol·L <sup>-1</sup> )	7.93 ± 1.8	8.35 ± 2.2	5.8	0.68	8.6 ± 1.85	9.14 ± 2.4	5.9	0.63	
SaO <sub>2</sub> (%)	96 ± 1.7	96.38 ± 2.6	0.4	0.66	77.13 ± 6.8	76.5 ± 6.4	-0.80	0.43	

Valores son expresados como media ± desviación estándar.  $\Delta$  (%) diferencia porcentual entre placebo vs sildenafil.



***4.2.- ¿Puede la administración de sildenafil influir de manera diferente entre hombres y mujeres en una prueba física máxima durante una exposición aguda a hipoxia hipobárica con una altitud simulada de 4 mil metros?***

A pesar que las respuestas fisiológicas en condiciones de hipoxia en el hombre han sido extensamente estudiadas y que se ha avanzado respecto al estudio de la mujer en diversos aspectos fisiológicos, sin embargo, sobre el comportamiento del sildenafil en hipoxia, específicamente en la mujer y su comparación con el hombre, pocas investigaciones han sido publicadas.

#### **4.2.1.- Carga de trabajo máxima al final de la prueba de ejercicio máximo**

Los datos se presentan en la Tabla 6. Para ambos sexos,  $W_{\text{peak}}$  en hipoxia fue menor que en normoxia, después de la administración de placebo o sildenafil. Sin embargo, diferencias significativas asociadas con la condición atmosférica fueron detectadas en los hombres pero no en las mujeres. Sin importar el género o condición barométrica, no se observaron diferencias significativas al comparar placebo versus sildenafil. A excepción de los hombres en hipoxia, sildenafil mostró una ligera tendencia a aumentar el  $W_{\text{peak}}$  tanto en normoxia e hipoxia. Como era de esperar, las grandes diferencias relacionadas con el género fueron evidentes en el  $W_{\text{peak}}$  siendo mayor (20% - 28%) en los hombres sin importar la condición barométrica o píldora administrada. Sin embargo, estas diferencias se redujeron en alrededor de 12% a 13% después de la administración de sildenafil en comparación con el placebo.

#### **4.2.2.- La concentración de lactato al final de la prueba de ejercicio máximo**

Los datos se presentan en la Tabla 7. No se detectaron diferencia significativa relativa al efecto barométrico. Como se observa para  $W_{\text{peak}}$ , LA fue siempre mayor en hombres que en mujeres. Sorprendentemente, LA en los hombres fue mayor en normoxia, mientras que en las mujeres, aunque no significativamente, tendía a ser un poco más alto en la hipoxia. No se observaron efectos significativos del sildenafil versus placebo en el lactato en sangre, ya sea en normoxia o hipoxia. LA después de la administración de sildenafil fueron ligeramente superiores en comparación con el placebo, excepto para los hombres en normoxia. No se detectaron diferencias significativas en relación al género, aunque la diferencia relacionada con el género

( $\Delta$  hombres-mujeres) en las mismas condiciones barométricas y por la misma píldora, tendió a ser ligeramente inferior en la hipoxia

**Tabla 6.-** Efectos de género, condición atmosférica y la administración de sildenafil en normoxia e hipoxia en la carga de trabajo máxima.

	Hombres				Mujeres			
	Normoxia		Hipoxia		Normoxia		Hipoxia	
	Pla	Sil	Pla	Sil	Pla	Sil	Pla	Sil
$W_{peak}$	248 ± 37	250 ± 38	210.5 ± 24	206 ± 31	178.5 ± 33	188 ± 39	162 ± 24.5	164.5 ± 26
Efecto Píldora	0.8		- 2.1		5.5		1.7	
$\Delta W_{peak}$ (%)	P = 0.94		P = 0.81		P = 0.71		P = 0.89	
Efecto Barométrico			† - 15.1	† - 17.6			-9.4	-12.6
$\Delta W_{peak}$ (%)			P = 0.036	P = 0.02			P = 0.14	P = 0.07
Efecto Género					†† -28.0	†† -24.7	†† -23.1	†† -20.1
$\Delta W_{peak}$ (%)					P = 0.02	P = 0.035	P = 0.02	P = 0.046

Los valores se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Los efectos de los tres factores experimentales se expresan como porcentaje de aumento o disminución. †Las diferencias significativas para normoxia vs hipoxia comparan la misma píldora y género. †† Diferencias significativas para hombres vs mujeres comparando la misma píldora y condiciones barométrica. Los valores de p se indican para cada procedimiento de ANOVA de comparación múltiple.



**Tabla 7.-** Efectos de género, condición atmosférica y la administración de sildenafil en normoxia e hipoxia, en la concentración de lactato en sangre al final de la prueba de esfuerzo máxima.

	Hombres				Mujeres			
	Normoxia		Hipoxia		Normoxia		Hipoxia	
	Pla	Sil	Pla	Sil	Pla	Sil	Pla	Sil
Lactato en sangre (mmol·L <sup>-1</sup> )	9.5 ± 0.6	9.1 ± 2.2	8.3 ± 2.3	8.8 ± 1.8	7.2 ± 1.9	8.0 ± 0.6	8.2 ± 2.2	8.5 ± 1.5
Efecto Píldora:		-3.7		6.6		11.5		4.3
Δ LA (%)		P = 0.75		P = 0.70		P = 0.46		P = 0.81
Efecto Barométrico:			-12.4	-3			14	6.6
Δ LA (%)			P = 0.37	P = 0.29			P = 0.52	P = 0.52
Efecto Género:					-24.3	-12.4	-1.5	-3.7
Δ LA (%)					P = 0.053	P = 0.315	P = 0.93	P = 0.82

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. Los efectos de los tres factores experimentales se expresan como porcentaje de aumento o disminución. Los valores de p se indican para cada procedimiento de comparación múltiple ANOVA.

#### **4.2.3.- Parámetros respiratorios y cardiovasculares en reposo**

Datos en reposo se presentan en la Tabla 8. No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres en los parámetros respiratorios bajo normoxia o hipoxia después de la administración de placebo. Por el contrario, se observaron varias diferencias relacionadas con el género después de la administración de sildenafil, incluso a nivel del mar. Se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres en  $V_E$ ,  $VO_2$ ,  $VCO_2$ ,  $FECO_2$  y  $O_2$  pulso, que mostraron valores más altos en los hombres, mientras que  $FEO_2$  y  $PETO_2$  fueron mayores en las mujeres.

No se detectaron diferencias significativas en normoxia o hipoxia en ningún parámetro cardiovascular con respecto el uno del otro, o por género o por la administración del fármaco. Sin embargo, el efecto del sildenafil mostró una tendencia opuesta entre los sexos. En normoxia, los parámetros cardiovasculares aumentaron ligeramente en las mujeres en comparación con el placebo. Sin embargo, en hipoxia, se observó una ligera disminución (excepto para Dia). En hombres, los parámetros cardiovasculares asociadas con la resistencia vascular y la presión arterial (Sis, Dia, PAM, RVS e IRVS) disminuyeron ligeramente en condiciones de hipoxia después de tratamiento con sildenafil en comparación con placebo, mientras que también en la hipoxia aquellos asociados con la función cardíaca (VS, GC, IC, IS y PP) fueron ligeramente superiores.

**Tabla 8.-** Parámetros respiratorios y cardiovasculares en hipoxia y normoxia en hombres y mujeres en reposo usando placebo y sildenafil.

Condición Barométrica		Normoxia				Hipoxia			
Píldora		Placebo		Sildenafil		Placebo		Sildenafil	
Género		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Parámetros Respiratorios	FR (respiración·min <sup>-1</sup> )	18.5 ± 1.3	16.3 ± 1.9	18.3 ± 3.4	18.0 ± 4.1	17.8 ± 4.3	16.3 ± 3	18 ± 1.4	16.3 ± 2.6
	V <sub>E</sub> (BTPS) (L·min <sup>-1</sup> )	10.7 ± 1.4	9.9 ± 1.8	11.4 ± 1.5	9.0 ± 1.1†	11.9 ± 0.7	12.0 ± 1.1	13.4 ± 2.1	11.3 ± 1.6
	VT (L)	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1
	VO <sub>2</sub> /kg (ml·kg·min <sup>-1</sup> )	5.1 ± 0.5	5.4 ± 1.3	6.2 ± 1.4	4.8 ± 0.5	5.7 ± 0.9	6.2 ± 1	5.4 ± 1.4	5.5 ± 1
	VO <sub>2</sub> (L·min <sup>-1</sup> )	0.36 ± 0.05	0.33 ± 0.1	0.45 ± 0.1	<b>0.29 ± 0.02†</b>	0.40 ± 0.1	0.37 ± 0.04	0.38 ± 0.1	0.33 ± 0.05
	RER	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.02	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.05	0.8 ± 0.05	0.8 ± 0.05
	VCO <sub>2</sub> (L·min <sup>-1</sup> )	0.3 ± 0.04	0.3 ± 0.05	0.4 ± 0.1	<b>0.2 ± 0.02†</b>	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.02	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.03
	FeO <sub>2</sub> (%)	16.9 ± 0.4	17.0 ± 0.2	16.5 ± 0.5	<b>17.1 ± 0.2†</b>	14.1 ± 0.8	14.6 ± 0.3	14.9 ± 1.7	14.9 ± 0.8
	FeCO <sub>2</sub> (%)	3.3 ± 0.5	3.2 ± 0.2	3.7 ± 0.5	3.1 ± 0.2	5.8 ± 0.8	5.3 ± 0.4	4.9 ± 1.3	5.1 ± 0.6
	VE/VO <sub>2</sub> (L)	32.3 ± 3.3	32.4 ± 3.5	27.5 ± 3.5	32.3 ± 2.4	30.1 ± 3.9	32.3 ± 1.3	36.3 ± 6.8	34.5 ± 4.8
	VE/VCO <sub>2</sub> (L)	39.9 ± 6.8	36.7 ± 2.1	34.5 ± 4.0	40.8 ± 3.5	36.4 ± 4.2	39.4 ± 3.4	44.9 ± 10.4	41.6 ± 4.7
	O <sub>2</sub> Pulso	4.6 ± 1.3	3.8 ± 0.9	5.5 ± 1.0	<b>3.3 ± 0.3†</b>	4.8 ± 0.5	3.9 ± 1	4.7 ± 1	3.3 ± 0.4†
	PETO <sub>2</sub> (mmHg)	106.3 ± 2.8	106.3 ± 3.1	103.5 ± 1.7	<b>108.0 ± 1.2†</b>	46.6 ± 2.4	50.0 ± 1.3	50.1 ± 3.3	50.1 ± 3.8
	PETCO <sub>2</sub> (mmHg)	34.3 ± 3.8	34.8 ± 2.2	37.0 ± 3.4	33.5 ± 2.1	34.6 ± 3.4	31.8 ± 2	30.8 ± 4.1	30.9 ± 3.5
Parámetros Cardiovasculares	Sis (mmHg)	120.5 ± 9	113 ± 6.3	117.8 ± 4.4	120.8 ± 14.4	126.5 ± 16	121.5 ± 10.7	119.3 ± 18.6	112.8 ± 19
	Dia (mmHg)	77.5 ± 3.7	73 ± 7.1	80 ± 9.9	78.8 ± 6.7	84.5 ± 9.9	75 ± 2.8	75 ± 12	75.5 ± 10
	PAM (mmHg)	93.5 ± 5.7	89.3 ± 6.1	94.8 ± 8.3	96 ± 8.8	100.3 ± 12.3	93 ± 4.1	91.8 ± 14.6	89.8 ± 12.1
	VS (ml·latido <sup>-1</sup> )	86.8 ± 7.1	80.8 ± 8.7	83.3 ± 17.7	82 ± 9.4	82.8 ± 12	87.8 ± 21.8	92.5 ± 4.1	72.8 ± 5.3
	RSV (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> )	1203 ± 203	1133 ± 81	1292 ± 408	1277 ± 156	1214 ± 197	1025 ± 331	970 ± 95	1023 ± 277
	dP/dt (mmHg·s <sup>-1</sup> )	845 ± 164	674 ± 137	741 ± 283	830 ± 365	885 ± 310	990 ± 331	959 ± 190	840 ± 288
	GC (L·min <sup>-1</sup> )	6.4 ± 0.8	6.4 ± 0.6	6.3 ± 1.7	6.6 ± 1	6.8 ± 1.1	8.0 ± 2.7	7.7 ± 1	7.3 ± 1.4
	IC (L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	3.38 ± 0.4	3.8 ± 0.3	3.3 ± 0.7	3.9 ± 0.5	3.6 ± 0.6	4.7 ± 1.5	4.1 ± 0.6	4.3 ± 0.7
	IS (ml·latido <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	46 ± 2.4	47.3 ± 4.3	44.3 ± 8.4	47.5 ± 4	44.3 ± 5.7	51.8 ± 12.8	49.3 ± 3.5	42.8 ± 3.0
	IRVS (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> )	2249 ± 365	1919 ± 72	2393 ± 662	2171 ± 312	2267 ± 344	1744 ± 600	1808 ± 104	1738 ± 499
	PP (mmHg)	42.5 ± 5.2	39.8 ± 4.3	37.3 ± 9.2	42 ± 8.6	42 ± 8	46.3 ± 10.2	43.8 ± 7.2	36.8 ± 10.3
FC (latido·min <sup>-1</sup> )	82 ± 21.1	86.3 ± 12.2	79.8 ± 11.5	90.0 ± 13	83.8 ± 9.3	99.5 ± 20.3	81.5 ± 11.8	102 ± 21.6	

Valores son expresados como media ± desviación estándar. † Diferencias significativas para sildenafil vs. placebo. FR, frecuencia respiratoria; V<sub>E</sub>(BTPS) volumen de aire espirado (a la temperatura corporal y la presión saturada de agua); VT, volumen tidal; VO<sub>2</sub> /kg, consumo de oxígeno de acuerdo con el peso corporal; VO<sub>2</sub>, consumo de oxígeno; RER, cociente respiratorio; VCO<sub>2</sub>, producción de dióxido de carbono; FeO<sub>2</sub>, fracción de oxígeno expirado; FeCO<sub>2</sub>, fracción de dióxido de carbono expirado; VE/VO<sub>2</sub>, equivalente respiratorio de oxígeno; VE/VCO<sub>2</sub>, equivalente respiratorio del dióxido de carbono; O<sub>2</sub> Pulso, oxígeno de pulso; PETO<sub>2</sub>, presión parcial de oxígeno al final de la espiración; PETCO<sub>2</sub>, presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración; Sis, presión sistólica arterial; Dia, presión diastólica arterial; PAM, presión arterial media; VS, volumen sistólico; SVR, resistencia vascular sistémica; dP/dt, contractibilidad; GC, gasto cardíaco; IC, índice cardíaco; IS, índice sistólico; IRVS, índice de resistencia vascular sistémica; PP, presión de pulso; FC, frecuencia cardíaca.

#### **4.2.4.- Parámetros respiratorios y cardiovasculares al final de la prueba de ejercicio máximo**

Los datos para el final de la prueba de esfuerzo máximo se presentan en la Tabla 9. Como era de esperar, varios parámetros respiratorios mostraron importantes diferencias relacionadas con el género. En normoxia, y después de tratamiento con placebo, FR,  $V_E$ ,  $VCO_2$  y  $V_E/VCO_2$  fueron más altos en los hombres, mientras que  $FECO_2$  y  $PETCO_2$  fueron mayores en las mujeres. Después de la administración de sildenafil,  $V_E$ , VT y  $VCO_2$  fueron mayores en los hombres. En condiciones de hipoxia, VT,  $VO_2$ ,  $VCO_2$  y  $O_2$  pulso fueron significativamente mayores en los hombres cuando se administró placebo; sin embargo, estas diferencias desaparecieron después de la administración de sildenafil.  $VCO_2$  fue significativamente menor en las mujeres que en los hombres, excepto en altitud simulada después de tratamiento con sildenafil.

Como tendencia general, los parámetros respiratorios asociados con la ventilación, la capacidad pulmonar, consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono fueron mayores en hombres que en mujeres. Sin embargo,  $FECO_2$  y  $PETCO_2$  fueron mayores en las mujeres.

Varios parámetros cardiovasculares también mostraron diferencias significativas relacionadas con el sexo en el ejercicio máximo. Con sildenafil en normoxia, disminuye Sis y PAM en los hombres, y también Sis, Dia y PAM en condiciones hipobárica. La administración de sildenafil también tendió a disminuir  $dP/dt$  y el PP en los hombres pero no alteró los niveles de frecuencia cardíaca en ninguna condición.

En normoxia después de la administración de placebo, los parámetros cardiovasculares fueron generalmente mayores en los hombres que en las mujeres, a excepción de la RVS e IRVS. Sildenafil tendió a disminuir la mayoría de los valores con respecto al placebo en los hombres, excepto una vez más por la RVS e IRVS, que tendió a aumentar ligeramente.

El sildenafil en hipoxia después de ejercicio máximo, generalmente mostró la misma tendencia en los hombres y las mujeres como en reposo. Las variables asociadas con la presión arterial (Sis, Dia y PAM) fueron menores en el placebo, mientras que las variables asociadas con la función de eyección del corazón (VS, GC, IC, IS y PP) fueron ligeramente superiores. Por otra parte, en hipoxia, las variables asociadas con la resistencia arterial periférica (RVS e IRVS) disminuyeron en ambos sexos, y la caída causada por el sildenafil fue mucho más pronunciada en los hombres que en las mujeres.

**Tabla 9.-** Parámetros respiratorios y cardiovasculares en hipoxia y normoxia al final de la prueba de esfuerzo máximo en hombres y mujeres usando placebo y sildenafil.

Condición Barométrica		Normoxia				Hipoxia			
Píldora		Placebo		Sildenafil		Placebo		Sildenafil	
Género		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Parámetros Respiratorios	FR (respiración·min <sup>-1</sup> )	57 ± 7.7	<b>42 ± 8.5†</b>	55.5 ± 10.2	44.5 ± 8.1	54 ± 11	49.5 ± 5.7	53.5 ± 10.6	45 ± 3.8
	V <sub>E</sub> (BTPS) (L·min <sup>-1</sup> )	125.5 ± 16.5	<b>76.3 ± 16.2†</b>	132.1 ± 19.5	<b>80.3 ± 10.1†</b>	125.9 ± 26.2	93 ± 11.5	125.2 ± 28.5	91.4 ± 21.4
	VT (L)	2.0 ± 0.1	1.6 ± 0.2	2.2 ± 0.4	<b>1.7 ± 0.2†</b>	2.3 ± 0.3	<b>1.9 ± 0.2†</b>	2.4 ± 0.3	2.0 ± 0.4
	VO <sub>2</sub> /kg (ml·kg·min <sup>-1</sup> )	45.6 ± 11.5	38.4 ± 6.3	46.0 ± 5.2	40.5 ± 6	36.7 ± 3.9	31.5 ± 2.2	34.9 ± 4.4	33.6 ± 8.3
	VO <sub>2</sub> (L·min <sup>-1</sup> )	3.23 ± 0.8	2.35 ± 0.5	3.27 ± 0.5	2.47 ± 0.5	2.62 ± 0.4	<b>1.92 ± 0.2†</b>	2.48 ± 0.4	2.06 ± 0.6
	RER	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.1
	VCO <sub>2</sub> (L·min <sup>-1</sup> )	3.8 ± 0.6	<b>2.7 ± 0.4†</b>	3.9 ± 0.4	2.7 ± 0.3†	3.3 ± 0.5	2.4 ± 0.3†	3.1 ± 0.6	2.6 ± 0.7
	FeO <sub>2</sub> (%)	17.7 ± 0.4	16.9 ± 0.8	17.8 ± 0.1	17.0 ± 0.7	16.3 ± 0.4	16.3 ± 0.9	16.5 ± 0.4	15.9 ± 0.7
	FeCO <sub>2</sub> (%)	3.7 ± 0.1	<b>4.5 ± 0.6†</b>	3.6 ± 0.2	4.2 ± 0.5	5.5 ± 0.6	5.5 ± 0.9	5.2 ± 0.2	5.9 ± 0.6
	VE/VO <sub>2</sub> (L)	40.1 ± 7.1	33.2 ± 9.2	40.5 ± 1.9	33.3 ± 8.2	48.1 ± 4.1	49.1 ± 11.1	50.3 ± 5.5	45.4 ± 8.8
	VE/VCO <sub>2</sub> (L)	33.5 ± 1.1	<b>27.6 ± 3.8†</b>	33.8 ± 1.8	29.3 ± 4	38.1 ± 4.1	38.8 ± 8	40.4 ± 1.5	35.8 ± 4.1
	O <sub>2</sub> Pulso	19.6 ± 7.1	14.1 ± 4.8	18.6 ± 3.4	14.0 ± 2.4	15.1 ± 2.1	<b>11.1 ± 1.3†</b>	14.7 ± 2.4	11.8 ± 3.4
	PETO <sub>2</sub> (mmHg)	120.3 ± 2.6	111.8 ± 7.4	120.3 ± 1.5	112.8 ± 76	63.9 ± 2.1	62.7 ± 4.3	63.9 ± 2.9	61.1 ± 4.2
PETCO <sub>2</sub> (mmHg)	31.8 ± 1	<b>41.3 ± 6.8†</b>	31.8 ± 1.9	38.5 ± 6.7	26.8 ± 2.9	28.3 ± 3.8	26.1 ± 1.9	29.7 ± 3.7	
Parámetros Cardiovasculares	Sis (mmHg)	192.5 ± 8.6	<b>171 ± 6.4†</b>	181 ± 13.3	169 ± 8.8	182.5 ± 14.2	<b>156 ± 7.8†</b>	176 ± 14	<b>144.8 ± 13.9†</b>
	Dia (mmHg)	108.5 ± 4.2	98 ± 15	106.3 ± 10.4	97.8 ± 4.6	110.3 ± 10	<b>87 ± 12.8†</b>	99 ± 9.6	89 ± 10.9
	PAM (mmHg)	144 ± 5	<b>130 ± 11†</b>	136.5 ± 8.2	128.5 ± 1.3	138.8 ± 11.6	<b>113 ± 12.8†</b>	127.5 ± 11.5	112.8 ± 11
	VS (ml·latido <sup>-1</sup> )	115.8 ± 12.2	103.3 ± 29	110.5 ± 26.1	105.8 ± 26.1	100.8 ± 21.7	109 ± 30.1	117 ± 5.4	97.5 ± 8.9
	RSV (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> )	583 ± 118	673 ± 253	604 ± 153	593 ± 157	706 ± 257	559 ± 181	544 ± 24	542 ± 105
	dP/dt (mmHg·s <sup>-1</sup> )	2385 ± 251	1876 ± 756	2240 ± 868	1905 ± 320	1911 ± 273	1897 ± 637	2168 ± 229	<b>1410 ± 290†</b>
	GC (L·min <sup>-1</sup> )	20.7 ± 3.5	17.1 ± 5.1	19.1 ± 4	18.3 ± 4.5	17.4 ± 5.4	17.3 ± 3.5	19.0 ± 1.8	17.1 ± 1.8
	IC (L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	11.1 ± 1.9	10.0 ± 2.6	10.1 ± 1.7	10.7 ± 2.3	9.3 ± 2.9	10.2 ± 1.8	10.2 ± 1.1	10 ± 0.8
	IS (ml·latido <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	61.8 ± 6.4	60 ± 15.3	58.5 ± 12.5	61.5 ± 13.5	53.5 ± 11.9	63.8 ± 15.6	62.5 ± 4	57.3 ± 3.7
	IRVS (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> )	1090 ± 211	1132 ± 397	1122 ± 244	997 ± 213	1316 ± 454	938 ± 263	1016 ± 49	916 ± 153
	PP (mmHg)	83.3 ± 4.8	72.5 ± 15.2	74.3 ± 18.8	71 ± 12.5	72 ± 8.8	68.5 ± 11.8	76.5 ± 8.1	55.5 ± 10.4
FC (latido·min <sup>-1</sup> )	170.8 ± 24	171.3 ± 19	178 ± 21.2	176 ± 12.4	173 ± 15.4	173.8 ± 11.2	170 ± 21.7	175.8 ± 18.5	

Valores son expresados como media ± desviación estándar. † Diferencias significativas entre hombres y mujeres en las mismas condiciones experimentales. FR, frecuencia respiratoria; V<sub>E</sub>(BTPS) volumen de aire espirado (a la temperatura corporal y la presión saturada de agua); VT, volumen tidal; VO<sub>2</sub> /kg, consumo de oxígeno de acuerdo con el peso corporal; VO<sub>2</sub>, consumo de oxígeno; RER, cociente respiratorio; VCO<sub>2</sub>, producción de dióxido de carbono; FeO<sub>2</sub>, fracción de oxígeno espirado; FeCO<sub>2</sub>, fracción de dióxido de carbono espirado; VE/VO<sub>2</sub>, equivalente respiratorio de oxígeno; VE/VCO<sub>2</sub>, equivalente respiratorio del dióxido de carbono; O<sub>2</sub> Pulso, oxígeno de pulso; PETO<sub>2</sub>, presión parcial de oxígeno al final de la espiración; PETCO<sub>2</sub>, presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración; Sis, presión sistólica arterial; Dia, presión diastólica arterial; PAM, presión arterial media; VS, volumen sistólico; SVR, resistencia vascular sistémica; dP/dt, contractibilidad; GC, gasto cardíaco; IC, índice cardíaco; IS, índice sistólico; IRVS, índice de resistencia vascular sistémica; PP, presión de pulso; FC, frecuencia cardíaca.



***4.3.- ¿Existen personas que no reaccionan al efecto del sildenafil en hipoxia hipobárica a una altitud simulada de 4 mil metros?***

Sildenafil ha demostrado reducir la PAP en situaciones de hipoxia moderada o grave. Otro de los temas de investigación sobre el sildenafil es la existencia de sujetos que no responden positivamente a efectos de la droga. Esto significaría que hay diferencias individuales que afectarían a la respuesta al fármaco.



#### **4.3.1.- Parámetros cardiovasculares y $W_{peak}$ al final del ejercicio máximo en hipoxia hipobárica y normoxia con sildenafil y placebo**

La Tabla 10 muestra  $W_{peak}$  y los parámetros cardiovasculares obtenidos en normoxia e HH después de la administración de sildenafil o placebo.  $W_{peak}$  mostró una clara disminución en la exposición a la HH en comparación con el valor obtenido en normoxia con reducciones del 13.1% con placebo y 15.1% con sildenafil.  $W_{peak}$  registró un insignificante aumento con sildenafil en hipoxia en comparación con placebo (+ 0.9%) que no fue estadísticamente significativo. La comparación de los parámetros cardiovasculares entre diferentes condiciones ambientales mostró que  $Sis$  y  $SaO_2$  fueron claramente reducidos por la hipoxia y reflejan diferencias estadísticamente significativas con placebo y sildenafil, pero no entre ellos. PAM mostró una disminución estadísticamente significativa después de la administración de sildenafil. No se detectaron diferencias entre el placebo y sildenafil para cualquier parámetro en condiciones hipóxicas.

**Tabla 10.-**  $W_{\text{peak}}$  y parámetros cardiovasculares al final de la prueba de esfuerzo máximo, en normoxia e hipoxia utilizando placebo y sildenafil.

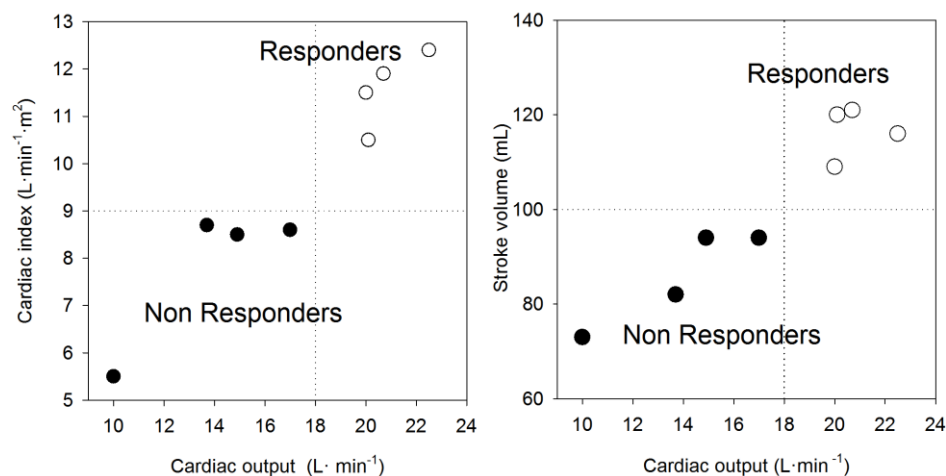
Parámetros	Normoxia	Hipoxia Placebo	Hipoxia Sildenafil
$W_{\text{peak}}$ (watts)	213.3 ± 49.3	* <b>186.1 ± 34.4</b>	* <b>185.3 ± 34.3</b>
Sis (mmHg)	182 ± 13.5	* <b>169 ± 17.7</b>	* <b>160 ± 21.1</b>
Dia (mmHg)	103 ± 11.7	99 ± 16.4	94 ± 10.9
PAM (mmHg)	137 ± 10.9	126 ± 17.8	* <b>120 ± 13.1</b>
VS (mL·latido <sup>-1</sup> )	109.5 ± 21.6	104.9 ± 24.7	107.3 ± 12.4
RVS (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> )	628 ± 189	633 ± 220	543 ± 71
GC (L·min <sup>-1</sup> )	18.9 ± 4.5	17.4 ± 4.2	18.0 ± 2.0
IC (L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	10.5 ± 2.2	9.7 ± 2.3	10.1 ± 0.9
IS (mL·beat <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	60.9 ± 10.9	58.6 ± 14.0	59.9 ± 4.5
IRVS (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> )	1111 ± 295	1127 ± 398	966 ± 118
FC (latidos·min <sup>-1</sup> )	171 ± 20.0	173.4 ± 12.5	172.9 ± 18.9
SaO <sub>2</sub> (%)	96.8 ± 1.3	* <b>75.3 ± 4.4</b>	* <b>77.5 ± 3.26</b>

Los valores expresados en media ± desviación estándar. \* Significativamente diferente en comparación con la normoxia;  $W_{\text{peak}}$ , potencia máxima alcanzada; Sis, presión arterial sistólica; Dia, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; VS, volumen sistólico; RVS, resistencia vascular sistémica; GC, gasto cardíaco; IC, índice cardíaco; IS, índice sistólica; IRVS, índice de resistencia vascular sistémica; FC, frecuencia cardíaca, SaO<sub>2</sub>, saturación de oxígeno arterial.

#### 4.3.2.- Análisis post hoc: Sildenafil respondedores frente a no respondedores

La Tabla 11 muestra los valores de  $W_{\text{peak}}$  y los parámetros cardiovasculares en la hipoxia de prueba máxima, presentado como NR frente a R. Tabla 12 muestra las diferencias, expresada como porcentajes, entre los parámetros en normoxia e hipoxia con placebo y sildenafil. Al realizar un análisis post-hoc se observó que en base a los valores individuales de varios parámetros cardiovasculares (VS, GC, IC, IS, RVS e IRVS) fue posible distinguir dos grupos de sujetos con claras diferencias entre ellos con respecto a los cambios observados. Los sujetos fueron entonces considerados como R o NR en función de la tendencia en su respuesta a la administración de sildenafil durante la exposición a la hipoxia (Figura 5).

### Dispersion diagrams



**Figura 5.-** Diagrama de dispersión para el GC (cardiac output), (VS (stroke volumen) e IC (cardiac index)) identificadas como parámetros clave por el procedimiento de análisis discriminante. Propuestas de "umbrales" (GC: 18 L/min; VS: 100 ml y IC 9 L/min-1·m-2) que permite clasificar el R y los NR para cada parámetro están representados por líneas de puntos.

**Tabla 11.-** Parámetros cardiovasculares al final de la prueba máxima en normoxia e hipoxia para respondedores y no respondedores.

Parámetros	Test Máximo														
	Sis (mmHg)			Dia (mmHg)			PAM (mmHg)			SV (ml·latidos)			GC (L·min <sup>-1</sup> )		
	N	Hp	Hs	N	Hp	Hs	N	Hp	Hs	N	Hp	Hs	N	Hp	Hs
NR media	177	170	159	102	92	93	135	121	119	112.0	116.5	106.3	19.9	20.8	19.1
NR.D.E	13	19	30	11	17	16	10	20	20	22.0	5.4	10.3	4,9	1.2	1.8
R media	187	169	162	105	106	95	139	131	121	107.0	85.8	108.3	17.9	13.9	17.0
R S.D.	14	19	10	14	14	6	13	16	3	24.3	10.2	15.9	4.4	2.9	1.7
p valor	0.36	0.97	0.82	0.75	0.27	0.82	0.60	0.46	0.87	0.77	† <b>0.01</b>	0.84	0.57	† <b>0.05</b>	0.14
Parámetros	IC (L/min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )			IS (mL·latido·m <sup>-2</sup> )			RVS (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> )			IRSV (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> )			FC (latidos·min <sup>-1</sup> )		
	N	Hp	Hs	N	Hp	Hs	N	Hp	Hs	N	Hp	Hs	N	Hp	Hs
NR media	11.0	11.6	10.7	62.3	69.0	59.3	588	469	506	1050	843	910	176	179	184
NR D.E	2.5	0.8	1.1	11.6	11.3	4.5	204	65	63	337	147	152	25	10	16
R media	10.0	7.8	9.6	59.5	48.3	‡ <b>60.5</b>	668	796	580	1172	1411	1022	166	168	162
R S.D.	2.1	1.6	0.3	11.7	6.2	5.2	193	194	63	283	365	34	15	14	16
p valor	0.56	† <b>0.05</b>	0.1	0.75	† <b>0.02</b>	0.73	0.59	† <b>0.02</b>	0.15	0.60	† <b>0.03</b>	0.2	0.50	0.3	0.1

NR = No-respondedor; R= Respondedor; N= Normoxia; Hp= Hipoxia con placebo; Hs= Hipoxia con sildenafil; D.E. = desviación estándar; † = p <0.05 significativamente diferente en comparación a no respondedor usando; ‡= p <0.05 significativamente diferente en comparación al placebo en el mismo grupo en hipoxia.

**Tabla 12.-** Diferencias porcentuales entre respondedores y no respondedores usando placebo y sildenafil en normoxia e hipoxia al final del ejercicio máximo.

Variable	$\Delta N-Hp$ (%)	$\Delta N-Hs$ (%)	$\Delta Hp-Hs$ (%)	Variable	$\Delta N-Hp$ (%)	$\Delta N-Hs$ (%)	$\Delta Hp-Hs$ (%)
<b>W<sub>peak</sub></b>				<b>IC</b>			
NR	-7.9	-10.7	-3	NR	5.2	-3.2	-8.0
R	-16.9	-15.3	2	R	† <b>-21.8</b>	-4.5	22.0
<b>Sis</b>				<b>IS</b>			
NR	-4.2	-10.5	-6.5	NR	10.8	-4.8	-14.1
R	-9.4	-13.0	-4.0	R	† <b>-18.9</b>	1.7	‡ <b>25.4</b>
<b>Dia</b>				<b>RSV</b>			
NR	-9.8	-8.6	1.4	NR	-20.3	-14.1	7.8
R	0.7	-9.3	-10.0	R	† <b>19.2</b>	-13.1	-27.1
<b>PAM</b>				<b>IRSV</b>			
NR	-10.4	-11.5	-1.2	NR	-19.7	-13.3	7.9
R	-5.9	-13.1	-7.6	R	† <b>20.4</b>	-12.8	-27.5
<b>VS</b>				<b>FC</b>			
NR	4.0	-5.1	-8.8	NR	1.4	4.4	2.9
R	† <b>-19.9</b>	1.2	26.2	R	1.4	-2.4	-3.7
<b>GC</b>				<b>SaO<sub>2</sub></b>			
NR	4.8	-3.9	-8.3	NR	* <b>-21.2</b>	* <b>-19.9</b>	1.6
R	† <b>-22.2</b>	-5.0	22.1	R	* <b>-23.3</b>	* <b>-19.9</b>	4.4

NR = No respondedor; R= Respondedor;  $\Delta N-Hp$ = diferencia porcentual entre normoxia e hipoxia con placebo;  $\Delta N-Hs$  = Diferencia porcentual entre normoxia e hipoxia con sildenafil;  $\Delta Hp-Hs$  = diferencia porcentual en la hipoxia entre placebo y sildenafil ; \* = significativamente diferente en comparación con normoxia; † = p <0.05 significativamente diferente de no respondedores al comparar normoxia en hipoxia con placebo; ‡ = p <0.05 significativamente diferente del placebo en el mismo grupo en hipoxia.

Mediante la aplicación del análisis discriminante, se obtuvo una tabla de clasificación con el 100% de la identificación correcta (Tabla 13). Las variables utilizadas para el cálculo de las funciones de clasificación lineales fueron el VS, GC y IC obtenido durante el ejercicio en condiciones hipobáricas después de la administración de sildenafil. El procedimiento de análisis discriminante proporciona un par de ecuaciones que puede ser útil para una futura clasificación predictiva: grupo NR, la ecuación polinómica fue:

$$\text{NR} = -122.77 + 2.5193 * \text{VS} + 9.0553 * \text{IC} - 7.4029 * \text{GC}.$$

Ecuación grupo R fue:

$$\text{R} = -70.5433 + 2.0279 * \text{VS} + 2.0279 * \text{IC} - 6.3767 * \text{GC}.$$

El valor máximo obtenido tras la aplicación de las dos fórmulas a cualquier nuevo caso diseña su clasificación en R o grupo NR.

Por otro lado,  $W_{peak}$ , Sis, Dia, PAM, FC y  $SaO_2$  no mostraron ninguna diferencia significativa usando sildenafil entre ambos grupos. Por otra parte, los parámetros cardiovasculares VS, GC, IC, IS, RVS e IRSV mostraron diferencias significativas entre ambos grupos solamente después de la administración de placebo. Por el contrario, después del tratamiento con sildenafil, no aparecieron diferencias significativas (Tabla 12). Grupo R sufrió un claro descenso, alrededor de un 20%, en los valores relacionados con la contractilidad cardíaca y el gasto cardíaco (VS, GC, IC, IS) durante el ejercicio en hipoxia aguda, en contraste con el grupo NR que aumentó un 5-10% respecto a normoxia y disminuyó ligeramente (3% - 5%) después de la administración de sildenafil. Curiosamente, la administración de sildenafil llevó al grupo R valores más cercanos a los obtenidos en normoxia o, en otras palabras, más similares a los de grupo NR.

La comparación de los valores de VS, GC, IC, IS en la hipoxia entre placebo y el sildenafil, grupo R mostró un aumento (alrededor de 25%) después de la administración de sildenafil, mientras que grupo NR disminuyó entre un 8% a un 14% (Tabla 12). Por otro lado, los parámetros asociados a la resistencia vascular (RVS e IRSV), también mostraron tendencias opuestas: grupo R aumentó sus valores alrededor de 20% en la hipoxia con el placebo, mientras que para grupo NR disminuyó en una misma medida (20%). Después de la administración de sildenafil, ambos grupos sufrieron una disminución similar (alrededor de 13% a 14%) con respecto a las condiciones de normoxia. RVS e IRSV durante el ejercicio en hipoxia también mostró tendencias contrastantes entre ambos grupos: grupo R después de la administración de sildenafil tenía una disminución del 27% respecto del placebo, mientras que grupo NR aumentó en un 7.8% (Tabla 12).

En el grupo R fue posible observar un aumento muy ligero (2%) de  $W_{peak}$  en la hipoxia con sildenafil en comparación con placebo. Sin embargo, en las mismas condiciones para  $W_{peak}$  grupo NR disminuyó ligeramente (3%). Los cambios en  $SaO_2$  inducidos por sildenafil en comparación con el placebo fueron discretos. Mientras que el grupo NR mejoró ligeramente (1.6%), grupo R aumentó un 4.4%. Mientras tanto, solamente SI en el grupo R, produjo diferencias significativas entre ambas píldoras en el mismo grupo bajo ejercicio en hipoxia.

**Tabla 13.-** Análisis Discriminante. Resultados

Clasificación de Funciones			
Wilks' Lambda	Chi-squared	Grados de libertad	p-valor
0.1589	8.2757	3	0.0406

Variable	NR	R
VS	2.5193	2.0279
GC	-7.4029	-6.3767
IC	9.0553	6.9577
Constante	-122.77	-70.5433

Grupo	Clasificación de Función Porcentaje correcto	Coeficientes Número de casos clasificados dentro del grupo	
		NR	R
NR	100	4	0
R	100	0	4

Tabla de clasificación		
Fila	1	2
NR	1.17391	0.496669
NR	1.85121	-0.257407
NR	1.06107	-0.241284
NR	1.63708	0.124564
R	-2.9509	0.183944
R	-0.549641	0.0296878
R	-1.35903	-0.432693
R	-0.863698	0.0965193



## **5. - Discusión**





***5.1.- ¿Es capaz el sildenafil de mejorar el rendimiento en una prueba de condición física máxima o submáxima durante una exposición aguda a hipoxia hipobárica con altitud simulada de 4 mil metros?***

El principal hallazgo fue que durante la exposición aguda a la hipoxia en sujetos no aclimatados, no se encontró ninguna evidencia que sugiera que el sildenafil mejora el rendimiento, ya sea en la altura o al nivel del mar, debido a la falta de diferencias significativas en los parámetros cardiovasculares, respiratorios y metabólicos calculados en ambas fases del ejercicio, y muchísimo más lejos está de poder ser considerado una sustancia dopante.

Los valores obtenidos en  $W_{peak}$  hipoxia eran alrededor de 13.1% (placebo) y 15.6% (sildenafil) menor que los valores obtenidos en condiciones de normoxia. Nuestros resultados son muy diferentes de los valores obtenidos en otros estudios, que mostró un 25% (Hsu et al. 2006) o 23% (Jacobs et al. 2011) de disminución en  $W_{peak}$ . Estos estudios se realizaron en condiciones ambientales similares (12.8%  $FiO_2$  - 3900 m), aunque utilizando HN y una dosis media (50 mg) de sildenafil durante el test incremental. Otras investigaciones, como (Faoro et al. 2007; Ghofrani et al. 2004; Richalet et al. 2005) llevaron a cabo entre 4350-5245 metros presentan una mayor disminución de  $W_{peak}$  (33% - 39%). En nuestra investigación, el uso de sildenafil en condiciones de hipoxia hipobárica en la prueba máxima condujo a una pequeña mejora en comparación con el placebo, de alrededor de 0.9% en el  $W_{peak}$ . Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se obtuvieron resultados similares en otros estudios (Faoro et al. 2007; Olfert et al. 2011; Jacobs et al. 2011; Kressler et al. 2011).

Como era de esperar, SaO<sub>2</sub> en el test incremental y submáxima, en el cual se comparó normoxia con hipoxia, disminuyó alrededor de 20% - 21% (de una manera similar para los tratamientos con sildenafil y el placebo, p-valor 0.00) que es similar a los valores descritos en los estudios anteriores con una disminución de 26% (Hsu et al. 2006) y 24% (Jacobs et al. 2011). De acuerdo con estudios anteriores (Lalande et al. 2009; Snyder et al. 2008; Olfert et al. 2011; Zhao et al. 2001; Jacobs et al. 2011), nuestros datos no pudieron detectar una mejora en SaO<sub>2</sub> cuando sildenafil se administró en hipoxia. Sin embargo, otros estudios mostraron un efecto positivo de sildenafil, que mejoró la SaO<sub>2</sub> en la altura. Por lo tanto, Ghofrani et al (Ghofrani et al. 2004) informó de la mejora de la SaO<sub>2</sub> en sujetos aclimatados en el campamento base del Everest después de la administración de sildenafil, un hallazgo que fue corroborado por Hsu et al (Hsu et al. 2006) que encontró una mejoría en la SaO<sub>2</sub> en sujetos entrenados después de la administración de sildenafil durante la exposición a hipoxia aguda; y Faoro et al. (Faoro et al. 2007) quien describió aumentó de la SaO<sub>2</sub> con sildenafil durante la hipoxia aguda, pero no en hipoxia crónica. Una posible explicación de esta discrepancia es que nuestro estudio evaluó SaO<sub>2</sub> en intensidad máxima y submáxima, a diferencia de otros estudios en los que se midió solamente a la máxima intensidad. Otra posible factor para estas diferencias puede ser debido a la metodología utilizada, en el estudio de Hsu et al (Hsu et al. 2006), se administraron dos dosis de 50 y 100 mg de sildenafil (aunque no se detectó ninguna diferencia entre las dos dosis) y se llevó a cabo en una altura similar (3900 metros) para nuestra investigación, pero la aplicación de la HN a sujetos entrenados, siendo SaO<sub>2</sub> evaluada en la prueba submáxima con una duración variable en normoxia (55% W<sub>peak</sub> \* 60 min + 10 contrarreloj (TT)) en comparación con hipoxia (55% W<sub>peak</sub> \* 30 min + 6 TT), mientras que en nuestro estudio, duración de la prueba submáxima fue de 6 minutos en el 60% de W<sub>peak</sub>, debido que la prueba tiene una duración más larga, podría permitir a una estabilización del sistema cardiorrespiratorio, por

tanto, permitiendo mantener el  $\text{CaO}_2$  de una manera que tal vez en 6 minutos no podía llegar a ocurrir. Además, en el estudio de Faoro et al. (Faoro et al. 2007) la  $\text{SaO}_2$  fue evaluada sólo en la prueba máxima, con sujetos no entrenados, y el gas hipóxico a respirar (11%  $\text{O}_2$  equivalente a 5000 metros), y una evaluación posterior en la hipoxia crónica fue después de 10 días de estancia en 5000 m en el volcán Chimborazo, usando una dosis de 50 mg de sildenafil. Es importante tener en cuenta el tipo de hipoxia aplicado a los sujetos, ya que en comparación con la hipoxia hipobárica, sistemas normobáricos pueden conducir a una menor hipoxemia, hipercapnia, alcalosis respiratoria inferior y superior  $\text{SaO}_2$  sangre (Richard & Koehle 2012; Coppel et al. 2012). Estas diferencias fisiológicas pueden ser el resultado de la disminución de la ventilación del espacio muerto, probablemente relacionado con la falta de reducción de la presión barométrica (Coppel et al. 2015; Savourey et al. 2003). Sin embargo, todos estos estudios confirmaron que la reducción de  $\text{SaO}_2$ , que es proporcional a la hipoxia o la altitud, contribuye a la disminución del  $\text{CaO}_2$ . Esta es una de las principales razones de la disminución  $\text{VO}_{2\text{max}}$  conocida debido a la exposición a la altura (Calbet et al. 2003).

Varios estudios, algunos con una evaluación invasiva de la presión arterial intra-arterial, han demostrado que la presión arterial se reduce en reposo y durante el ejercicio en hipoxia aguda (Calbet et al. 2003; Calbet & Lundby 2009). En nuestro estudio, no encontramos cambios notables debido a la administración de sildenafil en la presión arterial sistémica durante la hipoxia aguda, de acuerdo con estudios anteriores (Faoro et al. 2007; Jacobs et al. 2011; Kressler et al. 2011). El efecto de sildenafil sobre la presión arterial sistémica fue poco claro, aunque las capacidades limitantes de método Nexfin bajo nuestras condiciones experimentales, con cambios vasomotores extremas probables, se deben tomar en cuenta (Siebenmann et al. 2014). En la hipoxia, tanto en reposo como durante el ejercicio, la

presión arterial fue consistentemente más baja después de la administración de sildenafil que después del placebo. Estas diferencias fueron marginalmente significativas. Por el contrario, la presión arterial sistémica mostró estadísticamente no significativos niveles ligeramente más altos, con sildenafil durante el reposo en normoxia. El efecto del sildenafil también se reflejó en una tendencia a una disminución menor en la resistencia vascular sistémica que se produzca durante el ejercicio (RSV, IRVS), especialmente en la hipoxia. De acuerdo con nuestros resultados, un reciente meta-análisis sobre los efectos de sildenafil, en base a varios estudios, informó que no hubo cambios en la frecuencia cardíaca (Xu et al. 2014).

Bajo condiciones de normoxia, nuestros resultados fueron similares a los obtenidos en estudios previos en los que los efectos de sildenafil sobre los parámetros cardiovasculares y pulmonares fueron transitorios y no significativa, tanto en reposo como durante el ejercicio (Jackson et al. 1999; Ricart et al. 2005; Guazzi et al. 2004; Hsu et al. 2006; Faoro et al. 2007).

Sin embargo, se observaron diferencias notables en comparación con reportes anteriores respecto a los efectos de sildenafil en el rendimiento físico. La mayor parte de las mejoras de rendimiento después de la administración de sildenafil fueron encontrados en sujetos aclimatados a altitudes generalmente reservadas para actividades de montañismo (Ghofrani et al. 2004; Guazzi et al. 2004). Sin embargo, la mayoría de las competiciones deportivas se llevan a cabo en altitudes mucho más bajas. De acuerdo con nuestros resultados, bajo exposición aguda a la altura en sujetos no aclimatados, el uso de sildenafil para lograr una posible mejora del rendimiento no sería compatible. Esto debe tenerse en cuenta, sobre todo en el caso de los equipos o atletas individuales que compiten a poco tiempo después de su llegada a lugares con altitudes que podrían afectarles. Sin embargo, algunos datos obtenidos

en hipoxia normobárica equivalente a 3900 m (Hsu et al. 2006) deja la pregunta abierta sobre el posible efecto beneficioso de la administración de sildenafil a altitudes por debajo de 4000 m para los individuos con una respuesta elevada a esta sustancia.



***5.2.- ¿Puede la administración de sildenafil influir de manera diferente entre hombres y mujeres en una prueba física máxima durante una exposición aguda a hipoxia hipobárica con una altitud simulada de 4 mil metros?***

El principal hallazgo de nuestro estudio es que no hay evidencia para sugerir un efecto diferencial del sildenafil asociado con el género en los parámetros fisiológicos y condiciones ambientales evaluados. Aunque el sildenafil causó ligeros cambios en las mujeres en algunos de los parámetros evaluados en comparación con el placebo, estas tendencias no fueron estadísticamente significativas y no indican de manera concluyente que la droga afecta su rendimiento físico. La administración de sildenafil también causó valores ligeramente elevados en el peak de lactato en sangre (a excepción de los hombres en normoxia), un hallazgo no informado anteriormente en otros estudios.

**5.2.1.- Potencia máxima alcanzada y el consumo máximo de oxígeno**

Como era de esperar, los valores absolutos para  $W_{\text{peak}}$  y  $VO_{2\text{max}}$  para la prueba máxima a 4000 m de altitud simulada fueron más altos en los hombres, y la exposición a hipoxia causó la bien conocida disminución en ambos sexos con respecto a normoxia (Elliott & Atterbom 1978; Fukuda et al. 2010; Ofner et al. 2014). Los estudios realizados en altitudes geográficas cercanas a las simuladas en nuestra investigación mostraron que  $W_{\text{peak}}$  cae en torno al 24% (Hsu et al. 2006) y 23% (Jacobs et al. 2011) en comparación con los datos de altitudes más bajas. En nuestro estudio, encontramos una reducción significativa en la hipoxia del  $W_{\text{peak}}$  ( $p < 0.05$ ) en los hombres, pero no en las mujeres, un hallazgo no informado anteriormente en otros estudios. Una posible explicación de este fenómeno



podría ser por haber una marcada diferencia en la aptitud física entre los dos sexos en nuestro estudio. Es bien sabido que la gente bien entrenada, su  $VO_{2\text{máx}}$  a nivel del mar, sufre una caída más acusada en virtud de la exposición hipóxica aguda que las personas sedentarias (Martin & O'Kroy 1993; Woorons et al. 2005; Mollard et al. 2007). La disminución de aproximadamente 10% observada en nuestro estudio para  $W_{\text{peak}}$  con placebo en las mujeres (13% para sildenafil) es menor que la reducción del 18% reportado a una altitud de 3900 m (Jacobs et al. 2011). Sin embargo, nuestros datos están en concordancia con la reducción del 26% global de las mujeres frente a los hombres en la misma altitud (Kressler et al. 2011). Esta disminución en el  $W_{\text{peak}}$  fue paralela al  $VO_{2\text{max}}$  en hipoxia, y también fue menor en las mujeres que en los hombres en comparación con los valores del nivel del mar, y similar a los resultados reportados para una altitud geográfica de 4350 m (Bhaumik et al. 2008) y de HN equivalente a 3900 m (Jacobs et al. 2011). El efecto negativo  $\Delta VO_{2\text{max}}$  de la hipoxia en los hombres fue de alrededor de -20% para placebo y -24% después de la administración de sildenafil, mientras que en las mujeres fue bastante uniforme (-18% con placebo; -17% sildenafil).

Los primeros estudios sobre rendimiento físico en mujeres a gran altura reportaron una reducción de 26.7% en el  $VO_{2\text{máx}}$  a 4100 m, y describen reducciones de  $VO_{2\text{máx}}$  de 24% en mujeres y 29.5% en los hombres a 4500 m (Drinkwater et al. 1979; Paterson et al. 1987), mientras que otros autores observaron una disminución del 18% en ambos sexos en 3962 m (Elliott & Atterbom 1978). Paterson et al. (Paterson et al. 1987) también sugieren que las mujeres podrían tener un mecanismo de protección contra la hipoxia aguda durante el máximo esfuerzo debido a una  $VE/VO_2$  mayor que los hombres, como también se ha informado (Drinkwater et al. 1979). Sin embargo, Elliott y Atterbom (Elliott & Atterbom 1978) no encontraron diferencias relacionadas con el sexo en la RVH. Por el contrario,

(Loeppky et al. 2001) informó que las mujeres mostraron una mayor ventilación alveolar en normoxia, pero que esta diferencia relacionada con el sexo desapareció en condiciones de hipoxia. Por otra parte, (Bhaumik et al. 2003) observó una RVH similar para hombres y mujeres en 4350 m.

Centrándose en el efecto de sildenafil en  $VO_{2max}$  en la hipoxia, se observó un pequeña pero no estadísticamente significativa mejoría (6.6%) en las mujeres, en contraste con el ligero descenso (-5%), medido en los hombres. Aunque investigaciones previas sobre el uso de sildenafil ha indicado aumentos en  $W_{peak}$  y  $VO_{2máx}$  en sujetos aclimatados a gran altura (Ghofrani et al. 2004) en nuestro estudio, y de acuerdo con otros autores (Faoro et al. 2007; Jacobs et al. 2011; Olfert et al. 2011), no se pudo detectar una mejora significativa del rendimiento durante una prueba máxima.

### **5.2.2.- Concentración de lactato en sangre**

Un patrón claro de la concentración de lactato en sangre máxima fue difícil de alcanzar en el presente estudio. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los factores estudiados. Sin embargo, como se mencionó anteriormente para el  $VO_{2máx}$ , se observó una tendencia opuesta de efecto hipoxia en el lactato sanguíneo entre mujeres y hombres (Tabla 7). A pesar del fenómeno conocida como “*paradoja del lactato*”, varios estudios han reportado aumento de la concentración de lactato en sangre, en comparación con los valores a nivel del mar, durante el ejercicio bajo exposición hipoxia aguda (Green et al. 1992; Mazzeo 2008; Schmutz et al. 2010). Este aumento se ha atribuido a varios ajustes que son inducidos por la disminución de la  $PaO_2$ , como el aumento de la actividad simpática y la acción, especialmente norepinefrina, como se ha mencionado por varios autores (Mazzeo 2008; Favret & Richalet 2007; Richalet 2012b), lo que provoca

taquicardia y aumento del GC. Estos cambios podrían conducir a una reducción en  $\text{CaO}_2$ , que a su vez estimula la producción hepática de glucosa e inhibe la liberación de insulina (receptor alfa adrenérgico mediada), haciendo así que las concentraciones de glucosa en sangre elevada (Braun et al. 1998a) la promoción de procesos anaeróbicos y que resulta en aumento de los niveles de lactato en sangre.

### **5.2.3.- Parámetros cardiovasculares**

Se observaron diferentes tendencias para los efectos de sildenafil y su comportamiento en función de la condición sexual y barométrica en los parámetros cardiovasculares en reposo y durante el ejercicio. Aunque algunos de estos cambios no fueron estadísticamente significativas, no obstante merecen discusión.

Después de la administración de sildenafil, los parámetros asociados con la presión arterial (Sis, Dia y PAM), durante el ejercicio en normoxia e hipoxia fueron mayores en hombres que en mujeres, según ha informado (Jacobs et al. 2011). Durante el ejercicio en hipoxia, estos valores tendieron a disminuir en comparación con el placebo, tanto en hombres y mujeres, lo que probablemente refleja el efecto vasodilatador de la droga (Jackson et al. 1999), una tendencia que no se evidencia en reposo. Sin embargo, como se informó anteriormente (Arruda-Olson et al. 2002; Faoro et al. 2007), el sildenafil no afecta significativamente la presión arterial durante el ejercicio en normoxia o hipoxia aguda.

Dependiendo del género y la condición barométrica, se observaron diferentes tendencias en los parámetros asociados con la contractilidad cardíaca y el volumen sistólico (VS,  $dP/dT$ , GC, IC, IS, PP). Sildenafil disminuyó los indicadores de contractilidad en los hombres a nivel del mar (en reposo y durante el ejercicio), en comparación con placebo, mientras que

en las mujeres, con sildenafil mostró el efecto contrario. Por otra parte, en condiciones de hipoxia en reposo y durante el ejercicio, la administración de sildenafil tendió a aumentar estos parámetros en los hombres, mientras que se observaron los cambios opuestos en las mujeres. Aunque no se detectaron diferencias significativas asociadas con la píldora, es interesante notar la diferencia consistente en el comportamiento de sildenafil entre hombres y mujeres.

En cuanto a los parámetros asociados con el nivel de resistencia vascular (RSV e IRVS), la tendencia del sildenafil en normoxia, tanto en reposo como durante el ejercicio, fue elevar esos valores, excepto durante el ejercicio en las mujeres. Sin embargo, bajo la condición hipóxica, estos valores fueron siempre más bajos que para placebo, tanto en reposo como durante el ejercicio, sin distinción de sexo. Estos resultados reflejan el efecto vasodilatador de sildenafil, especialmente en la hipoxia (Richalet 2012b), y explicar, al menos en los hombres, los valores más altos en los parámetros relacionados con la función cardíaca. Sin embargo, es importante destacar que ninguno de estos cambios se tradujo en un mejor desempeño.

La frecuencia cardíaca aumentó ligeramente en condiciones de hipoxia con respecto a los valores obtenidos al nivel del mar, como se informó anteriormente (Sandoval & Matt 2002). En el presente estudio, sildenafil mostró un efecto taquicárdico moderado en las mujeres en condiciones normobáricas en reposo y durante el ejercicio, mientras que en los hombres esta tendió a disminuir en reposo.

### ***5.3.- ¿Existen personas que no reaccionan al efecto del sildenafil en hipoxia hipobárica a una altitud simulada de 4 mil metros?***

Las principales conclusiones de esta investigación fueron dos. En primer lugar, durante la exposición aguda a la HH (altitud simulada de 4000 m), no se encontró evidencia que apoye la idea de que el sildenafil mejora el rendimiento. Esto puede ser concluido, porque no encontramos diferencias significativas ni en los parámetros cardiovasculares ni en  $W_{peak}$  evaluado después de la administración de placebo y de sildenafil durante las pruebas de ejercicio máximo en normoxia e hipoxia. En segundo lugar, hemos observado cambios en los parámetros SV y CO durante el ejercicio en la exposición hipoxia aguda (4000 m) y proponemos considerar estos cambios como una valiosa herramienta para identificar la respuesta individual después de la administración de sildenafil.

#### **5.3.1.- Parámetros cardiovasculares y $W_{peak}$ en normoxia vs hipoxia usando placebo y sildenafil**

Como era de esperar, los valores obtenidos en  $W_{peak}$  en hipoxia fueron inferiores a los valores obtenidos en condiciones de normoxia con reducciones del 13.1% (placebo) y 15.6% (sildenafil). Nuestros resultados muestran una reducción menor en comparación con los valores obtenidos en otros estudios, que mostraron una mayor disminución del 25% (Hsu et al. 2006) o 23% (Jacobs et al. 2011) en  $W_{peak}$ , aunque se llevaron a cabo en HN (12,8%  $FiO_2$  equivalente a 3900 m) y utilizaron una dosis media (50 mg) de sildenafil. Investigaciones en condiciones ambientales entre 4350-5245 metros (11% o 10%  $FiO_2$ ) tienen aún mayor disminución de  $W_{peak}$  (33% a 39%) (Richalet et al. 2005; Ghofrani et al. 2004; Faoro et al. 2007). En este estudio, de acuerdo con otros informes anteriores (Faoro et al. 2007; Jacobs et al. 2011; Kressler et al. 2011; Olfert et al. 2011), sildenafil en

condiciones de hipoxia no mostró ninguna mejora en comparación con el placebo en la prueba máxima. Aunque se detectaron algunas diferencias entre normoxia y valores de hipoxia, que no fueron estadísticamente significativos.

Además, como se puede esperar, la SaO<sub>2</sub> en hipoxia se redujo significativamente (alrededor del 27% para el placebo y el 25% para el sildenafil) en comparación con normoxia. Estos datos son similares a los descritos en estudios previos (Jacobs et al. 2011; Hsu et al. 2006). En comparación con el placebo, el sildenafil no mejoró la SaO<sub>2</sub> en la hipoxia como en otros estudios (Jacobs et al. 2011; Lalande et al. 2009; Olfert et al. 2011; Snyder et al. 2008; Zhao et al. 2001). Sin embargo, otros autores informaron una cierta mejora en SaO<sub>2</sub> con la administración de sildenafil en condiciones de hipoxia (Ghofrani et al. 2004; Jacobs et al. 2011) Jacobs et al. describe un ligero aumento (4%), pero sólo en las mujeres (Jacobs et al. 2011). Nuestros datos contribuyen a apoyar la hipótesis de que la reducción de la SaO<sub>2</sub> y W<sub>peak</sub> es proporcional a la intensidad de la hipoxia (Calbet et al. 2003).

Como se mencionó anteriormente el uso de la evaluación invasiva de la presión arterial intra-arterial, ha permitido demostrar que la presión sanguínea arterial se reduce durante el ejercicio en hipoxia aguda (Calbet et al. 2003; Calbet & Lundby 2009). En el presente estudio, la presión arterial sistémica también disminuyó en la hipoxia, de acuerdo con informes anteriores utilizando técnicas no invasivas similares (Faoro et al. 2007; Jacobs et al. 2011; Kressler et al. 2011). La administración de sildenafil en la hipoxia redujo significativamente la presión sistólica.

### **5.3.2.- Respondedores y no respondedores a la administración de sildenafil en hipoxia hipobárica**

Nuestros resultados muestran una clara evidencia de que hay dos tipos de sujetos (sanos) según su respuesta fisiológica individual a la administración de sildenafil durante la exposición hipoxia. Es universalmente aceptado la gran disparidad individual en la tolerancia a la hipoxia (Chapman et al. 1998; Moore 2000; Terblanche et al. 2005; Mazzeo 2008; Bartsch et al. 2003). Aquí encontramos dos respuestas particulares al efecto del sildenafil, un fenómeno que se ha mencionado con anterioridad por algunos autores, pero que sigue siendo poco estudiado (Jacobs et al. 2011; Kressler et al. 2011; Olfert et al. 2011; Toro-Salinas et al. 2015).

Hsu et al. (Hsu et al. 2006), mencionó por primera vez sobre diferentes respuestas al sildenafil en personas sanas en condiciones de hipoxia y mostró algunos datos experimentales sobre R y NR. Utilizó el tiempo total de una prueba contrarreloj para determinar si los triatletas entrenados eran R o NR al sildenafil. Su criterio de clasificación fue una mejora mayor que 1 minuto en comparación con la prueba de contrarreloj realizada con placebo (grupo R mostró una mejoría media 39% y el grupo NR menos de 1%). En nuestro estudio, después de aplicar un análisis discriminante estadístico, hemos identificado dos grupos por medio de dos ecuaciones basadas en los parámetros VS, GC y IC. De igual manera es importante destacar las diferencias entre ambos estudios. Hsu et al. Utilizó una bicicleta estática a un ritmo constante de 30 minutos a 55%  $W_{peak}$  y una prueba contrarreloj de 6 kilómetros. En el presente estudio, se aplicó una prueba incremental hasta el agotamiento. Además, las condiciones barométricas fueron diferentes, aunque la altitud simulada era casi similar. Hsu et al, el estudio se desarrolló bajo HN simulando 3874 m

(equivalente a 12.8% FiO<sub>2</sub>) y el presente estudio se realizó en una cámara hipobárica a 4000 m (equivalente al 12% FiO<sub>2</sub>).

Sin embargo, en concordancia con las conclusiones de Hsu et al., hemos encontrado una disminución significativa en SV y CO durante la exposición a hipoxia en el grupo R. Estos cambios fueron muy similares: para SV, la disminución promedio de normoxia a hipoxia con placebo fue de 19.9% (-26% en el trabajo de Hsu et al.) Mientras que para grupo NR el promedio disminuyó un 4% (2.3% reportado por Hsu et al.).

También se encontraron aumentos similares en el CO después de la administración de sildenafil: en el presente estudio, el aumento fue del 22% (Hsu et al, informó de un aumento del 32% en comparación con el placebo en la hipoxia). El grupo NR mostró una disparidad en la respuesta CO después de la administración de sildenafil entre ambos estudios: en el trabajo de Hsu et al. Aumentó un 14% en contraste con nuestros datos de un 8% de caída cuando se compara con placebo.

Hsu et al. propone que ésta marcada disminución en la hipoxia de SV y CO en grupo R, podría ser causado por una respuesta vascular pulmonar hipóxica exagerada, que aumenta en gran medida la resistencia vascular pulmonar. Estamos de acuerdo con esta hipótesis. La exposición a la altitud provoca una distribución heterogénea de la sangre a través de los pulmones, con lo que el flujo de sangre debe ser redireccionado de áreas menos ventiladas para otras mejor ventiladas (Dehnert et al. 2007). Sin embargo, cuando este mecanismo se altera por una respuesta hipóxica exagerada, el aumento de la PAP a su vez causa un aumento de la postcarga del ventrículo derecho y la reducción en el retorno pulmonar ventrículo y CO (Swenson 2013; Sylvester et al. 2012). Este mecanismo podría explicar por qué en el grupo R, los parámetros relacionados con la contractilidad y el volumen sistólico



(SV, CO, CI y SI) mostraron una disminución importante en la hipoxia con el placebo, pero en contraste aumentan después de la administración de sildenafil. De la misma manera, los parámetros asociados a la resistencia vascular sistémica (RVS e IRVS) se incrementaron con placebo, pero con respecto a normoxia, disminuyeron después de la administración de sildenafil incluso a valores similares a los encontrados en grupo NR (tablas 2 y 3). En cuanto a la SaO<sub>2</sub>, en ambos estudios, SaO<sub>2</sub> en grupo R mejoró ligeramente en comparación con grupo NR.

Algunos estudios subrayan la relación entre respuesta vascular hipóxica pulmonar exagerada y la susceptibilidad de sufrir un EPA (Schoene 2004), una enfermedad importante de altitud, con una prevalencia de 3% a 15% en la población general, después de rápido ascenso a altitudes alrededor de 4.243 my 5.000 m (Cremona et al. 2002; Bartsch et al. 2002; Maggiorini et al. 2001). Sin embargo, un reciente trabajo, (Dehnert et al. 2015) parece indicar que no existe una relación directa entre respuesta vascular hipóxica pulmonar exagerada y la susceptibilidad al EPA, aunque un PAP excesiva es un factor esencial en la patogénesis del EPA. Aunque la prevalencia e incidencia del EPA es bien sabido, el porcentaje de sujetos sanos que no responden al tratamiento con sildenafil durante la exposición a la hipoxia es desconocido. Dos estudios anteriores trataron de identificar a los sujetos respondedores sildenafil pero no fueron encontrados en sus respectivas poblaciones de la muestra (Jacobs et al. 2011; Kressler et al. 2011). Ambos estudios sugieren que PAP debe registrarse de manera directa o indirecta para encontrar determinadas características fisiológicas inducidas por sildenafil entre R y NR.

La adaptabilidad individual del sistema cardiovascular a la exposición a la altitud es variable y depende de varios factores genéticos y epigenéticos y en la altura alcanzada. Señalamos aquí como un factor adicional importante la gravedad de la hipertensión

pulmonar inducida por hipoxia aguda. Aunque la respuesta vascular pulmonar hipóxica es la respuesta normal frente a un ambiente hipóxico, que cuando es exacerbado por predisposiciones individuales pueden ser una fuente de disfunción pulmonar.

Robert Naeije ha definido muy bien la situación y el problema en este caso, "la capacidad de ejercicio aeróbica máxima se explica esencialmente por la coincidencia de adaptación de los sistemas de transporte de O<sub>2</sub> de convección y de difusión, pero puede ser modulado por la resistencia vascular pulmonar." (Naeije 2010). Las disparidades en los efectos de sildenafil (y probablemente de otros inhibidores de la PDE-5) añaden un nuevo factor desconcertante para este complejo problema.

La principal limitación de este estudio es el pequeño grupo de sujetos que participaron en la investigación. Lamentablemente, esto no permite afirmar categóricamente conclusiones definitivas. Esto es especialmente aplicable en lo referente a las diferencias por género y a la existencia de posibles sujetos respondedores y no respondedores. Lo ideal hubiese sido contar con un mayor número de individuos pero el acuerdo alcanzado con Pfizer España no permitió la extensión del estudio a una mayor población.

Sin embargo, en el último punto, hemos tratado de resolver la pregunta que Hsu dejó en sus conclusiones del estudio, "¿Es posible predecir del sildenafil quien se beneficiarán del tratamiento?" (Hsu et al. 2006). Aunque el número de sujetos es pequeño, la clara diferencia encontrada entre los dos grupos de sujetos es una buena idea a tener en cuenta para la realización de cualquier estudio posterior. Además, el sistema de ecuación obtenida en este estudio proporciona una herramienta útil para determinar la existencia de posibles sujetos que no respondieron positivamente al fármaco. Las variables que se incluirán pueden ser fácilmente obtenidas a partir de mediciones no invasivas generalmente

controlados en las pruebas de rendimiento. La medición directa de la PAP es la mejor manera de obtener más información sobre las causas de la falta de respuesta al sildenafil o respuesta de VPH exagerada en algunas personas. Sin embargo, no es fácil tomar una medida directa PAP (una técnica invasiva complejo) y las opciones de electrocardiografía o la ecografía son de aplicación muy difícil durante el ejercicio. Proponemos, como una alternativa fiable, un procedimiento no invasivo utilizando, y el uso de SV, CO y CI como los factores en un sistema de ecuaciones para identificar potencialmente sujetos respondedores. Esta ecuación debe ser validada en futuras investigaciones con un mayor número de personas sanas.

## **6.- Conclusiones**



1. La principal conclusión del estudio es que en nuestras condiciones experimentales, tanto en normoxia (nivel del mar) como durante la exposición aguda a HH (a una altura simulada de 4000 m), la administración de sildenafil con sujetos no aclimatados a la altitud no provocó cambios notables en los parámetros respiratorios, cardiovasculares o metabólicos durante el ejercicio máximo o submáximo.
2. Nuestros datos no admite el uso de sildenafil con el fin de mejorar el intercambio de gas (evaluado indirectamente) y no mejoró la capacidad de aptitud física ( $\text{SaO}_2$ ,  $\text{VO}_{2\text{max}}$  o  $\text{W}_{\text{peak}}$ ) durante la exposición aguda a la hipoxia en sujetos no aclimatados.
3. Durante la exposición aguda a una altura simulada de 4000 m, en condiciones de reposo, sildenafil no induce cambios importantes en la función respiratoria y en los parámetros cardiovasculares y metabólicos analizados en mujeres respecto de los hombres.
4. Durante una prueba máxima, el sildenafil no ejerció un efecto diferencial asociado al género.
5. Sildenafil genera un ligero aumento en la concentración de lactato máximo tanto en condiciones de normoxia e hipoxia durante el ejercicio, lo que podría reflejar ya sea una mayor participación del sistema glucolítico o mejor aclaramiento de lactato muscular debido a la vasodilatación periférica secundaria.
6. El análisis discriminante permitió identificar dos grupos de sujetos en función de su respuesta al sildenafil en la hipoxia, con SV, CO y CI como parámetros clave. Durante el ejercicio en hipoxia aguda, los respondedores mostraron valores con placebo significativamente diferente en comparación con los no respondedores, siendo la hipoxia en este caso, la principal causa de estas diferencias. Sin embargo,

después de la administración de sildenafil, los valores estaban más cerca de los no respondedores que indican un claro efecto del medicamento en este grupo.

7. Nuestros datos sugieren que los respondedores pueden sufrir una respuesta de VPH exagerada, por lo tanto, los efectos de sildenafil serían significativos en términos absolutos, ya que no mostraron una mejoría significativa en comparación con los no respondedores.
8. Quedan por aclarar los beneficios potenciales de sildenafil en condiciones hipóxicas y también si estas diferencias entre los sujetos de respuesta o no respuesta a sildenafil están íntimamente relacionados con la tolerancia individual a la exposición hipoxia aguda y la susceptibilidad al mal agudo de montaña.
9. Se requiere más investigación sobre el efecto de sildenafil o de otros fármacos inhibidores de la 5-fosfodiesterasa para aclarar la altitud, grado de aclimatación e intensidad del ejercicio en el que el sildenafil podría generar un efecto beneficioso real en la capacidad física.
10. Especial atención también se debe prestar a los potenciales efectos adversos del abuso de sildenafil, y si algunas de las tendencias observadas en el efecto del sildenafil en ciertos parámetros cardiovasculares requieren una gestión cuidadosa a gran altura.

## **7.- Bibliografía**



- Abrams, D., Schulze-Neick, I. & Magee, A.G., 2000. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart (British Cardiac Society)*, 84(2), p.E4.
- De Acosta, J., 2006. *Historia natural y moral de las Indias*, Fondo de cultura económica.
- Aldashev, A.A. et al., 2005. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. *Thorax*, 60(8), pp.683–687.
- Arruda-Olson, A.M. et al., 2002. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease: a randomized crossover trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 287(6), pp.719–725.
- Barcroft, J., 1920. Anoxemia. *Lancet*, 2, pp.485–489.
- Bartsch, P. et al., 2003. High altitude pulmonary oedema. *Swiss medical weekly*, 133(27-28), pp.377–384.
- Bartsch, P. et al., 2002. Pulmonary extravascular fluid accumulation in climbers. *Lancet*, 360(9332), p.571; author reply 571–2.
- Bärtsch, P. et al., 2005. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 98(3), pp.1101–1110.
- Basnyat, B. & Murdoch, D.R., 2003. High-altitude illness. In *Lancet*. pp. 1967–1974.
- Bates, M.G.D. et al., 2011. Sildenafil Citrate for the Prevention of High Altitude Hypoxic Pulmonary Hypertension: Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *High Altitude Medicine & Biology*, 12(3), pp.207–214.
- Beall, C.M., 2014. Adaptation to High Altitude: Phenotypes and Genotypes. *Annual Review of Anthropology*, 43(1), pp.251–272.

- Beall, C.M., 2001. Adaptations to altitude: A Current Assessment. *Annual Review of Anthropology*, 30(2001), pp.423–456.
- Beall, C.M., 2006. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integrative and comparative biology*, 46(1), pp.18–24.
- Bert, P., 1878. *La pression barométrique*, G. Masson.
- Bhaumik, G. et al., 2003. Hypoxic Ventilatory Response Changes of Men and Women 6 to 7 Days after Climbing from 2100 m to 4350 m Altitude and after Descent. *High Altitude Medicine & Biology*, 4(3), pp.341–348.
- Bhaumik, G. et al., 2008. Maximum exercise responses of men and women mountaineering trainees on induction to high altitude (4350 m) by trekking. *Wilderness & environmental medicine*, 19(3), pp.151–156.
- Bigham, A.W. & Lee, F.S., 2014. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. *Genes & development*, 28(20), pp.2189–204.
- Binns, N. et al., 1987. Blood lactate changes during exercise at high altitude. *Postgraduate medical journal*, 63(737), pp.177–178.
- Blanco, I. et al., 2010. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181(3), pp.270–278.
- Blanco, I. et al., 2010. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181(3), pp.270–278.
- Blanco, I. et al., 2013. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *The European respiratory journal*, 42(4), pp.982–92.

- Boolell, M. et al., 1996. *Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction.*,
- Braun, B. et al., 2000. Women at altitude: carbohydrate utilization during exercise at 4,300 m. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 88(1), pp.246–256.
- Braun, B. et al., 1998. Women at altitude: changes in carbohydrate metabolism at 4,300-m elevation and across the menstrual cycle. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 85(5), pp.1966–1973.
- Braun, B. et al., 2001. Women at altitude: short-term exposure to hypoxia and/or alpha(1)-adrenergic blockade reduces insulin sensitivity. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 91(2), pp.623–631.
- Calbet, J. a L. et al., 2003. Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 284(2), pp.R291–R303.
- Calbet, J.A.L. & Lundby, C., 2009. Air to muscle O<sub>2</sub> delivery during exercise at altitude. *High altitude medicine & biology*, 10(2), pp.123–134.
- Chapman, R.F., Stray-Gundersen, J. & Levine, B.D., 1998. Individual variation in response to altitude training. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 85(4), pp.1448–1456.
- Coppel, J. et al., 2012. The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: a systematic review of crossover trials. *European journal of applied physiology*, 89(174), pp.65–72.

- Coppel, J. et al., 2015. The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: a systematic review of crossover trials. *Extreme physiology & medicine*, 4, p.2.
- Cremona, G. et al., 2002. Pulmonary extravascular fluid accumulation in recreational climbers: a prospective study. *Lancet*, 359(9303), pp.303–9.
- Dehnert, C. et al., 2015. Exaggerated Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction Without Susceptibility to High Altitude Pulmonary Edema. *High Altitude Medicine & Biology*, 16(1), pp.11–17.
- Dehnert, C. et al., 2007. High altitude pulmonary edema: a pressure-induced leak. *Respiratory physiology & neurobiology*, 158(2-3), pp.266–273.
- Dehnert, C. et al., 2006. Magnetic resonance imaging of uneven pulmonary perfusion in hypoxia in humans. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(10), pp.1132–1138.
- Drinkwater, B.L. et al., 1979. Response of women mountaineers to maximal exercise during hypoxia. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 50, pp.657–662.
- Elliott, P.R. & Atterbom, H. a., 1978. Comparison of exercise responses of males and females during acute exposure to hypobaria. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 49(2), pp.415–418.
- Faoro, V. et al., 2007. Effects of sildenafil on exercise capacity in hypoxic normal subjects. *High altitude medicine & biology*, 8(2), pp.155–163.
- Favret, F. & Richalet, J.P., 2007. Exercise and hypoxia: The role of the autonomic nervous system. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 158(2-3), pp.280–286.

- Fukuda, T. et al., 2010. Effects of acute hypoxia at moderate altitude on stroke volume and cardiac output during exercise. *International heart journal*, 51(3), pp.170–175.
- Galiè, N. et al., 2005. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*, 353(20), pp.2148–2157.
- Ghofrani, H. a. et al., 2004. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Annals of internal medicine*, 141(3), pp.169–177.
- Ghofrani, H.A. et al., 2003. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(8), pp.1139–1141.
- Ghofrani, H.A. et al., 2002. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: A randomised controlled trial. *Lancet*, 360, pp.895–900.
- Gilbert, D.L., 1983. The first documented report of mountain sickness: the China or Headache Mountain story. *Respiration Physiology*, 52, pp.315–326.
- Green, H.J. et al., 1992. Altitude acclimatization and energy metabolic adaptations in skeletal muscle during exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 73, pp.2701–2708.
- Guazzi, M.D.M. et al., 2004. 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(12), pp.2339–2348.
- Hainsworth, R. & Drinkhill, M.J., 2007. Cardiovascular adjustments for life at high altitude. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 158(2-3), pp.204–211.

- Houston, C.S., 1960. Acute pulmonary edema of high altitude. *The New England journal of medicine*, 263, pp.478–480.
- Hsu, A.R. et al., 2006. Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 100(6), pp.2031–2040.
- Hurtado, A., 1937. *Aspectos fisiológicos y patológicos de la vida en la altura*, Empresa Edit.“ Rimac.”
- Jackson, G. et al., 1999. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *The American journal of cardiology*, 83(5A), p.13C–20C.
- Jacobs, K. a. et al., 2011. Sildenafil has little influence on cardiovascular hemodynamics or 6-km time trial performance in trained men and women at simulated high altitude. *High Altitude Medicine & Biology*, 12(3), pp.215–222.
- Jain, K.K., 2009. The history of hyperbaric medicine. In *Textbook of hyperbaric medicine*. pp. 3–8.
- Joseph, V. et al., 2000. Gender differentiation of the chemoreflex during growth at high altitude: functional and neurochemical studies. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 278(4), pp.R806–816.
- Kressler, J. et al., 2011. 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. *European Journal of Applied Physiology*, 111, pp.3031–3040.

- Lalande, S. et al., 2009. The effects of sildenafil and acetazolamide on breathing efficiency and ventilatory control during hypoxic exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 106(4), pp.509–515.
- LaManna, J.C., Chavez, J.C. & Pichiule, P., 2004. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain. *The Journal of experimental biology*, 207(Pt 18), pp.3163–3169.
- Leon-Velarde, F. et al., 1997. The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 272(1), pp.R90–94.
- Loeppky, J. a. et al., 2001. Ventilation is greater in women than men, but the increase during acute altitude hypoxia is the same. *Respiration Physiology*, 125(3), pp.225–237.
- Lyons, J.M. et al., 2004. Sildenafil citrate alleviates pulmonary hypertension after hypoxia and reoxygenation with cardiopulmonary bypass. *Journal of the American College of Surgeons*, 199(4), pp.607–614.
- Magalhães, J. et al., 2002. O desafio da altitude. Uma perspectiva fisiológica. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, 2, pp.81–91.
- Maggiorini, M. et al., 2001. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation*, 103(16), pp.2078–2083.
- Martin, D. & O’Kroy, J., 1993. Effects of acute hypoxia on the VO<sub>2</sub> max of trained and untrained subjects. *Journal of sports sciences*, 11, pp.37–42.
- Mawson, J.T. et al., 2000. Women at altitude: energy requirement at 4,300 m. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 88(1), pp.272–281.

- Mazzeo, R.S., 2008. Physiological responses to exercise at altitude : an update. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 38, pp.1–8.
- Mikhail, G.W. et al., 2004. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: Acute and mid-term effects. *European Heart Journal*, 25(5), pp.431–436.
- Mollard, P. et al., 2007. Determinant factors of the decrease in aerobic performance in moderate acute hypoxia in women endurance athletes. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 159(2), pp.178–186.
- Moore, L.G., 2000. Comparative human ventilatory adaptation to high altitude. *Respiration Physiology*, 121(2-3), pp.257–276.
- Muza, S.R. et al., 2001. Women at altitude: ventilatory acclimatization at 4,300 m. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 91(4), pp.1791–1799.
- Naeije, R., 2010. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 52(6), pp.456–466.
- Naeije, R. et al., 2010. Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitude. *The European respiratory journal*, 36(5), pp.1049–55.
- Ofner, M. et al., 2014. Influence of acute normobaric hypoxia on physiological variables and lactate turn point determination in trained men. *Journal of sports science & medicine*, 13(4), pp.774–781.
- Olfert, I.M. et al., 2011. Sildenafil and bosentan improve arterial oxygenation during acute hypoxic exercise: A controlled laboratory trial. *Wilderness and Environmental Medicine*, 22(3), pp.211–221.



- Palmer, B.F., 2010. Physiology and pathophysiology with ascent to altitude. *The American journal of the medical sciences*, 340(1), pp.69–77.
- Paterson, D.J. et al., 1987. Maximal exercise cardiorespiratory responses of men and women during acute exposure to hypoxia. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 58(3), pp.243–247.
- Penaloza, D., 2012. Effects of high-altitude exposure on the pulmonary circulation. *Revista española de cardiología (English ed.)*, 65(12), pp.1075–8.
- Ricart, A. et al., 2005. Effects of sildenafil on the human response to acute hypoxia and exercise. *High altitude medicine & biology*, 6(1), pp.43–49.
- Richalet, J.P. et al., 2005. Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(3), pp.275–281.
- Richalet, J.-P., 2012. [Altitude and the cardiovascular system]. *Presse médicale (Paris, France : 1983)*, 41(6 Pt 1), pp.638–43.
- Richard, N.A. & Koehle, M.S., 2012. Differences in cardio-ventilatory responses to hypobaric and normobaric hypoxia: A review. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 83(7), pp.677–684.
- Rosas Romero, M. de J.R., Campos Cerda, R. & Morales Blanhir, J.E., 2006. Sildenafil e inhibidores de fosfodiesterasa en hipertensión pulmonar. *Neumología y Cirugía de Tórax*, 65(4), pp.186–200.
- Saltin, B. & Calbet, J.A., 2006. Point: in health and in a normoxic environment, VO<sub>2</sub> max is limited primarily by cardiac output and locomotor muscle blood flow. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 100(2), pp.744–745.

- Sanchez, L.S. et al., 1998. Cyclic-GMP-binding, cyclic-GMP-specific phosphodiesterase (PDE5) gene expression is regulated during rat pulmonary development. *Pediatric research*, 43(2), pp.163–168.
- Sandoval, D. a & Matt, K.S., 2002. Gender differences in the endocrine and metabolic responses to hypoxic exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 92(2), pp.504–512.
- Savourey, G. et al., 2003. *Normo- and hypobaric hypoxia: are there any physiological differences?*,
- Schmutz, S. et al., 2010. A hypoxia complement differentiates the muscle response to endurance exercise. *Experimental physiology*, 95(6), pp.723–735.
- Schoene, R.B., 2004. Unraveling the mechanism of high altitude pulmonary edema. *High altitude medicine & biology*, 5(2), pp.125–135.
- Semenza, G.L. & Wang, G.L., 1992. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Molecular and cellular biology*, 12(12), pp.5447–5454.  
Available at: <http://mcb.asm.org/cgi/content/abstract/12/12/5447>.
- Siebenmann, C. et al., 2014. Cardiac output during exercise: A comparison of four methods. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*.
- Snyder, E.M. et al., 2008. Influence of sildenafil on lung diffusion during exposure to acute hypoxia at rest and during exercise in healthy humans. *European Journal of Applied Physiology*, 103(4), pp.421–430.
- Swenson, E.R., 2013. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *High altitude medicine & biology*, 14(2), pp.101–110.

- Swenson, E.R. & Bärtsch, P., 2013. *High Altitude: Human Adaptation to Hypoxia*, Springer New York.
- Sylvester, J.T. et al., 2012. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiological Reviews*, 92(1), pp.367–520.
- Terblanche, J.S. et al., 2005. The acute hypoxic ventilatory response: testing the adaptive significance in human populations. *Comparative biochemistry and physiology. Part A, Molecular & integrative physiology*, 140(3), pp.349–62.
- Toro-Salinas, A. et al., 2015. Sildenafil does not improve exercise capacity under acute hypoxia exposure. *International Journal of Sports Medicine*, p.(in press).
- Urdampilleta Otegui, A., 2012. Tipos de hipoxia, sistemas de simulación de hipoxia intermitente y protocolos de entrenamiento. *EFDeportes.com, Revista Digital*, 171. Available at: <http://www.efdeportes.com/efd171/sistemas-de-simulacion-de-hipoxia-intermitente.htm>.
- Wehrlin, J.P. & Hallén, J., 2006. Linear decrease in VO<sub>2</sub>max and performance with increasing altitude in endurance athletes. *European Journal of Applied Physiology*, 96(4), pp.404–412.
- West, J.B. et al., 2012. *High Altitude Medicine and Physiology 5E*, CRC Press.
- West, J.B., 2012. High-altitude medicine. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(2), pp.1229–1237.
- West, J.B., 2004. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Annals of Internal Medicine*, 141(10), pp.789–800.
- Woorons, X. et al., 2005. Effect of acute hypoxia on maximal exercise in trained and sedentary women. *Medicine and science in sports and exercise*, 37(1), pp.147–154.

- Xu, Y. et al., 2014. Meta-analysis of clinical efficacy of sildenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor on high altitude hypoxia and its complications. *High Altitude Medicine & Biology*, 15(1), pp.46–51.
- Zhao, L. et al., 2001. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*, 104(4), pp.424–428.
- Zisman, D.A. et al., 2010. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*, 363(7), pp.620–628.



## **Apéndice**

Cámara hipobárica Universidad de Barcelona – Bellvitge.



Bicicleta ergométrica, Excalibur.



Analizador automático de gases Metasys TR-Plus.



Medición pletismográfica, Nexfin.



Oxímetro de pulso, Onyx II 9550.





Análisis micro-método (Reflotron, Boehringer Mannheim GmbH)



Pulsómetro, Polar Accurex Plus.

