



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**“Dopaje y deporte: Posibles efectos dopantes del  
sildenafil”**

Autor: Lorena de Agustín Sierra

D.N.I.: 02299398L

Tutor: Paloma Bermejo Bescós

Convocatoria: Junio 2015

## **Resumen:**

El estudio de sustancias, fármacos y métodos para mejorar el rendimiento físico ha sido objeto de estudio desde hace siglos debido a que el hombre ha intentado mejorar sus cualidades físicas y/o mentales, en función de sus necesidades.

Sustancias potenciadoras del rendimiento como la eritropoyetina o el uso de  $\beta$ -bloqueantes son de amplio conocimiento, pero hay otras sustancias, de las cuales se desconoce su acción en el organismo a este nivel. Estas son desconocidas a los ojos de los organismos reguladores y por ello, no está prohibido su uso en el ámbito deportivo puesto que no se ha demostrado su actividad dopante. Es ahí donde el estudio del sildenafil cobra relevancia.

El sildenafil es un fármaco ampliamente conocido por sus acciones a nivel tanto pulmonar como sobre la disfunción eréctil gracias a su acción inhibidora sobre la enzima 5-fosfodiesterasa. Es este mecanismo es el que podría explicar su posible contribución a la mejora del rendimiento físico. Actualmente no hay estudios suficientes como para que se haya podido certificar con total seguridad los efectos positivos que genera en el organismo, lo cual hace posible su utilización con fines poco éticos en el ámbito deportivo, pudiendo suponer una ventaja para todos aquellos que lo tomen.

A la vista de los estudios analizados, se podría proponer al sildenafil como sustancia potencialmente dopante debido a los efectos beneficiosos que desencadena a nivel físico, basados en cambios a nivel muscular, hormonal y hemodinámicos.

## **Introducción y antecedentes**

El uso de sustancias, fármacos y métodos para mejorar el rendimiento en el trabajo o en el deporte data de hace siglos. Es conocida la costumbre ancestral de determinadas poblaciones de tomar sustancias como la raíz de ginseng (China), la hoja de coca (Perú) o derivados de hongos (países escandinavos), con la finalidad de aumentar su resistencia o disminuir la sensación de fatiga.

En el deporte de alto rendimiento continuamente se buscan nuevos métodos y técnicas para mejorar las marcas deportivas y batir récords. Una forma ajena a la concepción del entrenamiento deportivo consiste en la administración y la utilización de

sustancias y métodos prohibidos por los reglamentos de las organizaciones deportivas, conocida también como “dopaje”.

La Real Academia Española (RAE) define como dopaje a “la administración de sustancias estimulantes para potenciar el rendimiento del organismo con fines competitivos”.

Hay diferentes organismos relacionados con el dopaje o su detección. A nivel nacional se encuentran la Agencia Española de Protección en el Deporte (AEPSAD) y el Consejo Superior de Deportes (CSD), mientras que a nivel internacional destacan la Agencia Mundial Antidopaje (AMA).

La AEPSAD se crea como organismo público a través del cual se realizan las políticas estatales de protección de la salud en el deporte y, entre ellas y de modo especial, de lucha contra el dopaje y de investigación en ciencias del deporte. La agencia asume las competencias que el CSD venía ejerciendo en relación con la protección de la salud de los deportistas. Además, le corresponde establecer la planificación, realizar los controles y, en su caso, tramitar y resolver las actuaciones realizadas. Por otro lado, contribuye a evitar posibles disfunciones y ayuda al establecimiento de una serie de criterios para una interpretación homogénea y constante de la Ley Orgánica 3/2013, de 20 de junio [1].

La Ley Orgánica 3/2013, trata de configurar el dopaje desde una perspectiva integral y como un elemento más dentro del sistema de protección de la salud de los deportistas, a la par que una lacra que afecta a la protección de la salud de los deportistas, al juego limpio en el deporte y a la propia dimensión ética del mismo.

Esta ley establece la obligación del CSD de publicar en el Boletín Oficial del Estado [2], mediante la Resolución de su Presidencia, la lista de sustancias y métodos prohibidos en el deporte cuando se introduzcan cambios en la misma. Asimismo, la citada ley prevé que dicha publicación se realizará en el marco de los compromisos y obligaciones internacionales asumidas por España, y en particular en el marco de la Convención Antidopaje de la UNESCO. Esta resolución es de aplicación a los procedimientos de control de dopaje en el deporte que se realicen en las competiciones oficiales o de ámbito estatal, o fuera de ellas, a los deportistas con licencia para participar en dichas competiciones. La última actualización de la ley entró en vigor el 1 de enero

de 2015 bajo un anexo. En este se encuentra una clasificación de todas las sustancias y métodos prohibidos.

Respecto al CSD, es un organismo autónomo de la Administración General del Estado español, encuadrado en la Presidencia de Gobierno. Sus funciones son la valoración y el apoyo al deportista, investigación, docencia y la representación profesional en Medicina del Deporte.

El CSD, a diferencia de la RAE, define como dopaje “la promoción, incitación, consumo o utilización de las sustancias y grupos farmacológicos prohibidos y de los métodos no reglamentarios destinados a aumentar las capacidades físicas de los deportistas o a modificar los resultados de las competiciones en las que participan”.

La AMA es una organización independiente creada por iniciativa colectiva y apoyada por el Comité Olímpico Internacional (COI). Fue inaugurada el 10 de noviembre de 1999 en Lausana (Suiza) para promover, coordinar y monitorizar la lucha contra el dopaje en el deporte. Sus actividades claves son la investigación científica, educación, desarrollo de las capacidades anti-doping, creación y actualización del Código Mundial Antidopaje y producción una lista anual de sustancias y métodos prohibidos que los deportistas no están autorizados a tomar o utilizar [3]. Este organismo, considera como dopaje cualquiera de los siguientes hechos:

- Presencia de una sustancia prohibida, o de sus metabolitos o marcadores, en la muestra biológica de un deportista.
- Uso, o tentativa de uso, de una sustancia o método prohibido.
- Negarse a pasar un control antidopaje o eludirlo de cualquier manera, sin justificación válida.
- Incumplimiento de la obligación de facilitar la localización y/o controles fallidos. En general, en relación con los controles fuera de competición, cualquier combinación de tres controles fallidos y/o incumplimiento en la presentación de información sobre localizaciones en un plazo de 18 meses.
- Manipulación o tentativa de manipulación, de cualquier fase de control de dopaje.
- Posesión de una sustancia o método prohibido sin la autorización de uso terapéutico correspondiente.
- Tráfico de una sustancia o método prohibido.

- Administración, o intento de administración, de una sustancia o método prohibido a un deportista, así como cualquier tipo de ayuda, complicidad, encubrimiento o incitación a otros deportistas a que se dopen.

Esta es la única agencia que define el término de sustancia no aprobada, definiéndose como “todo fármaco no incluido en ninguna de las secciones de la lista y sin aprobación vigente por ninguna autoridad gubernamental regulatoria de la salud para uso terapéutico en humanos, estando prohibido en todo momento”.

El Código Mundial Antidopaje, es el encargado de recopilar todas las sustancias prohibidas o dopantes, siendo su última actualización del 1 de enero de 2015. Es un documento que armoniza las normativas en materia de antidopaje en todos los deportes y en todos los países del mundo proporcionando un marco para las políticas de lucha contra el dopaje, reglas y regulaciones para las organizaciones deportivas y las autoridades públicas.

La AMA, actualizó el Código Mundial Antidopaje a la par que la Lista de Prohibiciones. Ésta, fue publicada inicialmente en 1963 bajo el liderazgo del COI. Desde 2004, y según el mandato del Código mundial Antidopaje, la AMA es responsable de la preparación y publicación de la Lista, la cual es un pilar fundamental del Código mundial Antidopaje y un componente clave en la armonización en lo referente al dopaje con otros países. Además, es un estándar internacional que identifica sustancias y métodos prohibidos en competición y fuera de competición, y en ciertos deportes.

Es de destacar, que el deportista puede utilizar cualquiera de las sustancias presentes en dichas listas siempre y cuando lo haga bajo recomendación médica y a través de una autorización de uso terapéutico.

El dopaje es contrario a la esencia misma del espíritu del deporte. Para poder luchar contra el dopaje fomentando el espíritu deportivo, el Código Mundial Antidopaje exige que cada Organización Antidopaje desarrolle y ponga en marcha programas de educación y prevención para los Deportistas, incluidos los jóvenes, y el Personal de Apoyo a los Deportistas. Estos programas antidopaje pretenden proteger lo intrínsecamente valioso del deporte. Este valor intrínseco se denomina a menudo "espíritu deportivo". La esencia misma del Olimpismo, es la búsqueda de la excelencia humana a través del perfeccionamiento de los talentos naturales de cada persona, el juego limpio.

El espíritu deportivo es la celebración del espíritu humano, el cuerpo y la mente, reflejados en valores que hallamos en el deporte, como:

- Ética, juego limpio y honestidad
- Salud
- Excelencia en el rendimiento
- Carácter y educación
- Alegría y diversión
- Trabajo en equipo
- Dedicación y compromiso
- Respeto de las normas y de las leyes
- Respeto hacia uno mismo y hacia los otros Participantes
- Valentía
- Espíritu de grupo y solidaridad

Al margen de estas organizaciones y agencias, el deportista es el principal responsable de velar por su salud y por el juego limpio. Por tanto, si se encuentra cualquier sustancia prohibida en su organismo o se descubre la utilización de un método prohibido, aunque el deportista haya obrado inconscientemente, se considerará que dicho deportista se ha dopado y se sancionará en consonancia.

A pesar del gran control que se tiene con respecto a la utilización y detección las sustancias prohibidas, las organizaciones tienen una complicada tarea, puesto que en contra de los valores deportivos, hay personas que se dedican a la búsqueda de nuevas sustancias, con el fin de que proporcionen mayor rendimiento físico.

Dentro de todas estas nuevas sustancias, legales hasta que no se incluyan en la lista de sustancias prohibidas, de ser demostrada dicha mejora, se podrían encontrar el **sildenafil**.

El sildenafil, originalmente fue desarrollado en la década de los 80 por científicos británicos, pero no fue comercializado hasta que se patentara por la compañía Pfizer en 1996. En un principio se estudió su aplicación en hipertensión arterial sistémica y cardiopatía isquémica, pero posteriormente se demostraron sus efectos sobre la fosfodiesterasa 5 (FDE5) a nivel de los cuerpos cavernosos, incrementando la función

eréctil, pero hasta 1998 no fue aprobado su uso para esta indicación por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos.

En cuanto al mecanismo de acción del sildenafil, es un inhibidor selectivo de la FDE5, enzima que actúa específicamente sobre el guanosín monofosfato cíclico (GMPc), aumentando sus niveles en las células de la musculatura lisa generando una vasodilatación periférica. En condiciones fisiológicas, el predominio del sistema nervioso parasimpático, estimula la síntesis de óxido nítrico (NO) por parte de la óxido nítrico sintasa (NOS). El NO generado activa la guanilatociclasa soluble, por lo cual aumentan los niveles intracelulares de GMPc, el cual actúa como 2º mensajero en células nerviosas, de músculo liso, monocitos y plaquetas y promueve la activación de proteinquinasas, fosfodiesterasas y canales iónicos.

El NO de origen endotelial desempeña un papel fundamental como relajante muscular, participando en la vasodilatación inducida por estímulos mecánicos, como el estrés por cizallamiento o estímulos químicos como la acetilcolina o la bradicinina. Una vez sintetizado, difunde al músculo liso vascular activando la guanilato ciclasa soluble e incrementando los niveles de GMPc. Además, el NO inhibe la proliferación de células de músculo liso vascular y previene la adhesión de los leucocitos y monocitos del endotelio vascular. En las plaquetas el NO inhibe su adhesión y agregación, y modula la función del plasminógeno.

Al inhibir el sildenafil la FDE5, se impide que esta enzima disminuya la concentración de GMPc y por ello se mantiene la consiguiente vasodilatación.

Las fosfodiesterasas son metahidrolasas, las cuales producen la degradación de GMPc, se encuentran distribuidas por todo el organismo, pero actúa de manera específica en tejido cavernoso y pulmonar, además de en tejido arterio-venoso y retina. Esta localización territorial preferencial constituye la base de la utilización de los inhibidores selectivos de la FDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión pulmonar, aunque existe una creciente investigación sobre su uso potencial en otras patologías [4].

La especificidad del sildenafil sobre estas enzimas reside en que este fármaco es estructuralmente semejante al GMPc, por lo que produce una inhibición competitiva e irreversible sobre la FDE5, de tal manera que tanto el GMPc como el sildenafil son

sustratos de la enzima. Cuanto mayor sea la concentración de sildenafil, mayor será su eficacia. Por esta razón, el sildenafil está indicado en el tratamiento de la disfunción sexual, la hipertensión arterial pulmonar y el edema pulmonar de altitud. Además, gracias a la alta especificidad del sildenafil sobre la FDE5, se minimizan los efectos colaterales del fármaco en el organismo y esto hace que se pueda focalizar de mejor manera su acción farmacológica.

Respecto a la acción farmacológica del fármaco, este actúa a nivel de:

- Hematológico: la inhibición de FDE5 incrementa la actividad antiagregante de las plaquetas secundarias a NO y la inhibición en la formación del trombo.
- Hemodinámicos: produce una vasodilatación arterio-venosa, con disminución de la presión arterial en posición supina de hasta 8 mmHg. Produce una disminución de la presión arterial pulmonar, presión auricular derecha y resistencia vascular pulmonar. En algunos casos se ha llegado a producir una disminución del gasto cardíaco e índice cardíaco, sobre todo en jóvenes, no así en pacientes ancianos o con factores de riesgo.
- Pulmonar: a dosis mayores de 225 mg/día, incrementa el efecto de la prostaciclina y del NO sobre los efectos vasculares pulmonares, previniendo de igual manera la degradación de GMPc y como consecuencia, promueve la relajación del músculo liso, incrementando el flujo sanguíneo.
- Respuesta eréctil: produce un incremento de los niveles de NO a nivel del cuerpo cavernoso, con relajación del músculo liso e incremento del flujo sanguíneo y de la respuesta eréctil, siempre y cuando se produzca un estímulo.
- Visión: alteraciones en la discriminación de colores azul/verde, ya que existe un leve efecto inhibitorio sobre la FDE6, que está involucrada en la fototransducción a nivel de la retina [5].

Desde el punto de vista farmacocinético, el sildenafil se absorbe rápidamente tras su administración oral y presenta una baja biodisponibilidad (41%), porque sufre metabolismo de primer paso hepático y presistémico (en la pared intestinal). La dieta rica en grasa afecta a la velocidad y el grado de absorción (retraso de 1 h en el  $t_{m\acute{a}x}$  y una disminución en la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática de un 20-30%). Se une en un porcentaje elevado a proteínas plasmáticas (96%), principalmente a la albúmina, y presenta un elevado volumen de distribución (105 L/kg), lo que sugiere su unión a proteínas extravasculares.



Se metaboliza por el CYP3A4 y, en menor grado, por el CYP2C9 en un metabolito activo, el N-desmetil sildenafilo, que se elimina principalmente en las heces (aproximadamente el 80% del fármaco). Su dosis habitual es de 25-100 mg [6].

Dentro de esta familia se encuentran otros fármacos con el mismo mecanismo de acción pero con ciertas características diferentes. Estos son: tadalafilo y vardenafilo, los cuales tienen mayor semivida que el sildenafilo.

Actualmente, el estudio de los efectos que la administración de sildenafilo produce en el organismo ha cobrado relevancia, sobre todo los efectos que puedan afectar a la práctica deportiva. En este ámbito, el fármaco se encuentra dentro de la legalidad, respecto al uso en humanos, pero su uso en animales está reconocido como sustancia dopante. En concreto, se haya clasificado por el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte dentro del grupo 2, Anexo II, en el cual se incluyen sustancias y métodos prohibidos en galgos. En este grupo se incluyen aquellas sustancias que no tienen efectos sobre el SNC, pero que actúan sobre el sistema respiratorio y cardiovascular, como por ejemplo: antihistamínicos, vasodilatadores e hipotensores primarios, además de diuréticos. Estas sustancias se utilizan habitualmente en medicina canina, pero un uso abusivo o intencionado puede influir en el rendimiento del animal durante competición.

### **Objetivo:**

El objetivo del presente trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre los posibles efectos farmacológicos beneficiosos que tiene el sildenafilo en el rendimiento físico de los deportistas y por tanto evaluar su potencial consideración como sustancia dopante.

### **Material y métodos:**

Este trabajo tiene como base la búsqueda bibliográfica de información con la finalidad de poder evaluar si el sildenafilo puede producir mejoras en el rendimiento físico, en humanos. La búsqueda bibliográfica se limitó a los años 1995-2015 y a trabajos escritos en español o inglés cuyos registros se presentan en resumen. La búsqueda bibliográfica se realizó en Medline a través de PubMed, y la estrategia de búsqueda se llevó a cabo combinando lenguaje libre y controlado, utilizando como palabras clave: sildenafilo, Viagra®, dopaje, AMA inhibidores de FDE5 y rendimiento deportivo, seleccionándose

un conjunto de 21 artículos de entre ellos. Los artículos obtenidos fueron inicialmente clasificados según el idioma de publicación, considerándose para el presente trabajo sólo los publicados en español e inglés por ser los idiomas propios y más utilizados por la comunidad científica. Además, se consultaron revistas científicas y diversos libros de texto referentes al tema.

### **Resultados y discusión:**

Tras la búsqueda y el análisis bibliográfico de los posibles efectos beneficiosos tanto del sildenafil como de fármacos relacionados llevados a cabo por diferentes grupos de investigación, se ha visto que dichos fármacos producen modificaciones a nivel del músculo esquelético, cambios en los niveles séricos de testosterona, alteraciones en el lecho pulmonar y cardíaco y variaciones a nivel hemodinámico. Dichas modificaciones podrían explicar los posibles efectos dopantes de este tipo de fármacos.

En referencia a los cambios que el sildenafil pudiera ejercer a nivel del músculo esquelético se encuentra un estudio realizado en un grupo de hombres, voluntarios sanos, de entre 20-76 años (n = 11, ensayo doble ciego), administrándose sildenafil durante un periodo de 8 días (50 mg/día). Tras el tratamiento, se llegó a la conclusión de que con el tratamiento mejoraba la contracción en músculo esquelético con respecto al placebo, siendo mayor tras la administración del fármaco. Después de analizar las biopsias de tejido muscular, se comprobó que este aumento en la contracción muscular se debía a un aumento considerable del número de proteínas y un aumento en la s-nitrosilación. Se sabe que la s-nitrosilación es una de las principales modificaciones postraduccionales de las proteínas, la cual tiene un papel muy relevante en el mecanismo de regulación de la señalización celular mediada por NO, debido a que se encuentra acoplada a la síntesis endógena del mismo. En este estudio se pudo concluir que además, había una clara remodelación del músculo esquelético a corto plazo. El aumento tanto de la síntesis proteica como de la nitrosilación se traduce en cambios en la dinámica de la función y de la estructura de las proteínas miofibrilares, lo cual aumenta la calidad muscular y con ello la resistencia a la fatiga. En el mismo estudio, además se demostró que el aumento de la síntesis de proteínas es semejante al que se observa tras las administraciones de 100-200 mg/semanales de testosterona. Sin embargo, la testosterona a diferencia del sildenafil, no disminuye la fatiga, como sí podría hacerlo el sildenafil. Por otro lado, se cree que el aumento de la concentración de GMPc que produce el fármaco es la responsable de la

resistencia a la fatiga en el músculo, conjuntamente con un posible aumento en la capacidad de captación de glucosa por parte de las células, aunque respecto a esto, no se obtuvieron datos contundentes para afirmarlo [7].

El hecho de que el sildenafil produzca cambios a nivel muscular es una hipótesis que se estudió en otro grupo de 12 hombres (de 62-66 años) con claudicación intermitente mediante la administración de dos dosis consecutivas del fármaco (50 mg de sildenafil). En este ensayo doble-ciego, se buscaron los cambios que el sildenafil pueda provocar sobre la presión arterial, la oxigenación del músculo esquelético y la capacidad de andar de los sujetos. Se obtuvieron resultados satisfactorios respecto a los dos primeros aspectos, pero no respecto a la mejora en la capacidad de andar. Respecto a la oxigenación, el sildenafil provocó una disminución de entorno el 40% en la concentración de desoxihemoglobina en el músculo esquelético. Esto se traduce en un mejor aporte de oxígeno por dos razones: por un lado, se ha observado que favorece y facilita la cesión del oxígeno a nivel muscular y por otro, incrementa el volumen de oxígeno ( $VO_2$ ) debido a sus efectos a nivel pulmonar. A parte de este hecho, se pudieron observar cambios a nivel de la presión arterial. En referencia a ésta, se apreció que el sildenafil no produjo una disminución significativa de la misma antes del ejercicio con respecto al placebo, sin embargo, el descenso que producía sobre presión arterial tras la realización de ejercicio con respecto al placebo, sí fue estadísticamente significativo. Este hecho se explicó gracias al mecanismo de acción del fármaco, por su capacidad vasodilatadora. Destacar que se apreció cierto efecto cardioprotector en los sujetos, siendo desconocido el mecanismo al que se debe [8].

Profundizando en el estudio acerca de las variaciones en los niveles hormonales producidas por el fármaco se encuentra un ensayo doble ciego (n = 140), realizado en sujetos con edades comprendidas de entre 40-70 años y con disfunción eréctil (durante 3-7 semanas con 25 mg/día de sildenafil). En este estudio, se llegó a la conclusión de que el uso de sildenafil contribuyó claramente al aumento de los niveles séricos de testosterona por efecto directo, pero además genera un aumento de la Hormona Luteinizante (LH) sobre las células de Leydig, de forma indirecta. En concreto, el sildenafil actúa sobre las células de Leydig y peritubulares generando un aumento en la síntesis de testosterona. No se han encontrado cambios significativos respecto a los niveles de estradiol, dihidrotestosterona (DHT) ni variaciones en las concentraciones séricas de dehidroepiandrosterona (DHEA). Por ello, afirman que la testosterona, se ve

incrementada en sangre tras la administración del fármaco. Éste es un hecho refrendado por diferentes grupos de investigación [9,10].

Estudios en animales han puesto de manifiesto, que este aumento de la testosterona está estrechamente relacionado con la síntesis de NO. Esto se debe a que esta hormona regula la expresión y la actividad de las distintas isoformas de la NOS (tanto la neuronal como la endotelial), de tal manera que, ante una mayor concentración de testosterona se vio incrementada la síntesis de NO y con ello la vasodilatación [11].

La testosterona produce cambios musculares, de forma tanto directa como indirecta. La acción directa comienza cuando la testosterona atraviesa la membrana celular, y una vez en su citoplasma se une a sus receptores, dando lugar al complejo testosterona-receptor androgénico. Este complejo es el que tiene la capacidad de dirigirse al núcleo e inducir la síntesis proteica y la transformación de las fibras musculares tipo II en IIX. Las fibras tipo II se caracterizan por tener la capacidad de ser rápidas ante el estímulo de contracción y con gran capacidad glucolítica. Dentro de estas se encuentra el subgrupo de las fibras IIX, las más fuertes dentro de esta clasificación, con mayor capacidad glucolítica y menor resistencia [12]. Los cambios a nivel de los miocitos podrían constituir un factor muy importante en la hipertrofia muscular. Estos cambios se corresponden con un aumento tanto del número de receptores androgénicos musculares como de su sensibilidad, provocados por la liberación de testosterona durante el ejercicio [13,14]. Además, la testosterona produce una estimulación en la producción de eritropoyetina gracias a su acción a nivel renal, lo cual supone un aumento del número de glóbulos rojos. Por otro lado la testosterona produce un aumento en la liberación de la hormona de crecimiento (GH) y somatomedinas, lo que se traduce en una mayor síntesis proteica y un aumento en los procesos de reparación muscular [15].

Estas variaciones en los niveles de testosterona también se han obtenido tras la administración de análogos del sildenafil como el tadalafilo. En un estudio realizado en 9 hombres sanos deportistas de entre 22-66 años, mediante un ensayo doble ciego (n = 9, dosis = 20 mg) a los que se administró tadalafilo, se observó un incremento significativo de DHEA, la cual es precursora en la síntesis de testosterona [16].

Tras la administración de una dosis única de sildenafil se observaron los siguientes efectos a corto plazo: aumento de cortisol (mayor con el fármaco que con el

placebo), aumento de la testosterona (solo con el fármaco) y aumento de DHEA. En el mismo estudio, se evaluó la respuesta que el organismo genera bajo condiciones de estrés conjuntamente con la administración del fármaco, observándose una estimulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Esto se explica porque el NO generado a nivel neuronal, es uno de los neurotransmisores que interviene en la regulación de este eje. El NO actúa estimulando directamente la secreción de cortisol, el cual interacciona con sus receptores a nivel de la corteza adrenal y la hipófisis, siendo la primera estimulación más intensa que la segunda. La liberación del cortisol a sangre provocaría diferentes efectos sobre el organismo. Principalmente se produce un aumento del catabolismo proteico, se potencia la gluconeogénesis, se produce un aumento de la sensibilidad de los miocitos a adrenalina y noradrenalina y un aumento del flujo sanguíneo, lo cual es beneficioso durante la práctica deportiva. Pero además, se produce un incremento de los niveles de testosterona tras la administración de tadalafilo. Se cree que las neuronas que sintetizan NO pueden aumentar la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) [17].

Otros estudios demuestran un aumento de los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina tras la administración de sildenafil (100 mg/día, durante 4 días). El ensayo doble ciego se llevó a cabo en 9 hombres voluntarios sanos de entre 43-47 años. En dicho estudio se vio la capacidad que tiene el sildenafil de atravesar la barrera hematoencefálica, ya que actúa directamente sobre los ventrículos laterales estimulando la vía simpática con el correspondiente aumento de los niveles plasmáticos de adrenalina. Dicha adrenalina actúa sobre los vasos sanguíneos y el músculo cardíaco produciendo un aumento de la resistencia periférica y del gasto cardíaco, no ocurriendo esto a nivel pulmonar puesto que a este nivel genera vasodilatación, facilitando la respiración y el intercambio gaseoso. Estos resultados se obtuvieron gracias a test físicos, sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas en reposo entre el sildenafil y el placebo [18]. El hecho de que el sildenafil incremente los niveles séricos de noradrenalina y adrenalina cobra gran relevancia durante el ejercicio físico puesto que en esta situación, en el organismo predomina el tono simpático, el cual se vería potenciado por el fármaco.

En cuanto a otras mejoras hemodinámicas, se realizó un ensayo en 16 estudiantes universitarios (8 mujeres y 8 hombres con edades comprendidas entre 22-23 años) habituales de la práctica deportiva. Fueron examinados bajo condiciones de hipoxia (n=10 tratados con 50 mg de sildenafil). Tras el estudio, se pudo observar que hubo un aumento significativo de la presión de oxígeno (PO<sub>2</sub>) y un incremento de la saturación de O<sub>2</sub> de

entre un 3-4%. Ambos resultados se dieron tanto en condiciones de reposo como en ejercicio. Sin embargo, no se obtuvieron resultados significativos con respecto a la presión de CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>) en ambas situaciones, a diferencia de en el gasto cardíaco que sí que se vio incrementado. Por ello, los investigadores de este estudio postularon que el sildenafil, tanto en ejercicio (durante periodos cortos de actividad), como en condiciones de reposo, produce una mejora en la oxigenación arterial, siendo ésta de igual manera tanto en hombres como en mujeres aun conociendo las diferencia entre ambos sexos con respecto a su composición cualitativa y la predisposición que esta ejerce sobre el rendimiento físico [19].

Por otro lado, otros estudios avalan que tanto bajo condiciones hipóxicas como durante el ejercicio, la difusión de O<sub>2</sub> entre la membrana del capilar y el alveolo se ve disminuida. Se ha demostrado que el uso de sildenafil produce modificaciones anatómicas a nivel pulmonar, haciendo que la difusión se vea incrementada. Esto podría ser el resultado de un aumento del diámetro del vaso pulmonar provocado por la vasodilatación previa, disminuyendo la limitación de difusión en hipoxia puesto que hace que decrezca el tiempo de tránsito del oxígeno de una zona a otra. El resultado es una mejora en el intercambio gaseoso. Además, el sildenafil actúa sobre la función cardíaca, disminuyendo la resistencia pulmonar vascular, la cual podría ser producida por una reducción de la poscarga del ventrículo derecho (ayudando al llenado del ventrículo izquierdo). Sin embargo, se ha visto que en reposo la frecuencia cardíaca se ve incrementada, lo cual podría ser un factor de riesgo [20].

Los efectos que el sildenafil produce a nivel hemodinámico no solo se han estudiado a corto plazo, sino también a largo plazo. En un ensayo doble ciego, sobre 278 sujetos con edades comprendidas entre 32-66 años, se vio que la administración de durante un periodo de 12 semanas (dosis= 20,40 y 80 mg), mejoraba la capacidad física (mediante la determinación de la distancia recorrida durante 6 minutos). Se observó que esta capacidad aumentaba en aquellas personas a las cuales se les administró sildenafil, con respecto al placebo, pero además, esta mejoría era un efecto dosis-dependiente. A las 4 semanas de tratamiento ya se obtuvieron mejorías, las cuales se mantenían entre la semana 8 y la 12. Dichos investigadores postularon que a largo plazo se producían mayores efectos positivos. Además, se observó una mejora hemodinámica producida por una disminución de la presión arterial y de la resistencia vascular periférica [21].

Semejantes resultados se obtuvieron en otro estudio realizado en pacientes con edades comprendidas entre 16-32 años, los cuales padecían de Circulación de Fontan. A diferencia del estudio anterior, este ensayo doble ciego se realizó tras la administración de una única dosis de sildenafil (25-50 mg), obteniéndose diferencias estadísticamente significativas con respecto al placebo, ya que se produjo una mejoría en su capacidad física y hemodinámica en los sujetos con Circulación de Fontan. La evaluación se realizó mediante diferentes test físicos antes y después de la administración de sildenafil. Tanto en reposo como durante el ejercicio físico, se produjo una importante mejora en el  $VO_2$ , manteniéndose la saturación de oxígeno de manera semejante a la del control, lo cual se tradujo en una mejora en la capacidad física de un 3%. Por todo ello se pudo llegar a la conclusión de que las mejorías hemodinámicas podían ser resultado del efecto que produce el sildenafil, puesto que su administración mejora la función ventricular, disminuye la presión sistólica y diastólica, y produce un ligero aumento de la frecuencia cardiaca. Se cree que dicha mejora en la capacidad física podría deberse a que el fármaco mejora el gasto cardiaco, además aumenta la perfusión del músculo esquelético por aumento del flujo sanguíneo como consecuencia de la vasodilatación. Con ello, podría corregirse la perfusión irregular que sufren los pacientes con Circulación de Fontan, la cual les provoca un metabolismo anaeróbico prematuro [22].

Otro estudio, en referencia a esta patología y tras la administración de una dosis única de sildenafil (50 mg, doble ciego), se realizó en 36 pacientes con edades comprendidas entre 16-42 años. Los resultados mostraron una destacable mejoría en cuanto al  $VO_2$  de 64,5 a 67,3%, además de una pequeña disminución de la presión arterial. Es de destacar que no se apreciaron cambios respecto a la capacidad respiratoria, la saturación de oxígeno y el intercambio gaseoso [23]. Otros grupos de investigación refrendan lo obtenido con anterioridad, pero indican que las mejoras no se producen en personas carentes de alguna alteración cardiaca o de hipertensión arterial [24].

En la remodelación hemodinámica generada por el sildenafil, también se pueden encontrar otros resultados, como los que se obtuvieron tras la realización de un ensayo en deportistas habituales de trialón y ciclismo de entre 18-35 años, bajo condiciones de hipoxia (n = 11, doble ciego, 50-100 mg sildenafil). Las conclusiones del estudio fueron que el uso de sildenafil, de igual manera que en los estudios detallados con anterioridad, es beneficioso en la práctica deportiva durante ejercicio por la mejoría que se obtiene en el rendimiento de los sujetos, no solo utilizado de forma aguda sino que también de forma

crónica. A diferencia con estudios anteriores, no se obtienen diferencias significativas en cuanto a la mejoría de determinados parámetros como:  $PO_2$ , gasto cardíaco, saturación  $O_2$  en normoxia. En contraposición a esto, si se han obtenido diferencias importantes es el  $VO_2$ , tanto tras la administración crónica como aguda, sobre todo en pacientes con patologías cardíacas. Para aquellos parámetros en los que si se han obtenido cambios significativos, no se puede establecer una relación dosis-respuesta del sildenafil, tanto en normoxia y en hipoxia. Por otro lado, el uso de este fármaco durante el ejercicio y en hipoxia puede suponer un riesgo sobre la salud, debido a que ejercen un efecto vasodilatador en territorio pulmonar, lo cual conlleva al aumento de la presión arterial pulmonar, además de un aumento en el gasto cardíaco. Como consecuencia, el aumento del riesgo a sufrir edema pulmonar se ve incrementado. Por otro lado, se generaría una taquicardia refleja como consecuencia de la intensa vasodilatación producida, la cual haría perder toda actividad beneficiosa al sildenafil. Teniendo en cuenta todos los efectos secundarios tras el uso del propio fármaco, se recomienda que si se utiliza bajo estas condiciones, se haga bajo la supervisión médica [26].

### **Conclusiones:**

Se han encontrado una gran variedad de efectos producidos por el sildenafil en el organismo. Entre los cambios originados se encuentra un aumento en la síntesis de proteica, acompañado por un aumento en la nitrosilación. El aumento en el anabolismo proteico conlleva un aumento en la masa muscular. Éste, además, se ve potenciado por el incremento de los niveles en sangre de testosterona. Dicha hormona también modifica la calidad y estructura de las fibras musculares haciéndolas más fuertes y con mayor capacidad glucolítica. Por otro lado, el aumento en los niveles de testosterona produce cambios en la síntesis de la NOS, puesto que actúa regulando sus isoformas, por ello genera una vasodilatación más intensa, a la que el sildenafil genera por sí misma. La capacidad de síntesis de eritropoyetina por parte del riñón, también se ve incrementada por acción de esta hormona, provocando un incremento en el número de glóbulos rojos.

El cortisol es otra de las hormonas que se ha encontrado aumentada tras la administración de sildenafil. Niveles de cortisol elevados se asocian con mecanismos de remodelación muscular, liberando aminoácidos en sangre. Por otro lado, aumenta la sensibilidad de los miocitos tanto a noradrenalina como adrenalina.



Como consecuencia de la acción hormonal, y por la capacidad que tiene el sildenafil de atravesar barrera hematoencefálica se produce una mayor respuesta simpática, la cual es beneficiosa durante la práctica deportiva.

Además de los cambios a nivel hormonal, también se han encontrado cambios hemodinámicos, destacando la disminución de la presión arterial pulmonar, generada por la intensa vasodilatación que produce el sildenafil y un aumento del flujo sanguíneo. Este aumento del flujo sanguíneo aporta al músculo esquelético mayor oxigenación, además, se ha observado una considerable disminución en la concentración de desoxihemoglobina, lo cual se traduce por una mayor cesión de O<sub>2</sub> en la zona. A nivel pulmonar destaca el aumento del VO<sub>2</sub>, demostrado en la mayoría de los artículos. Este aumento puede ser consecuencia del aumento del diámetro del vaso pulmonar, lo cual facilita la difusión del oxígeno y con ello aumenta el valor de la saturación de O<sub>2</sub>. Se añade que conjuntamente se ha encontrado un aumento de la PO<sub>2</sub>, aunque sin encontrarse cambios significativos sobre la PO<sub>2</sub>. Las mejorías observadas son dosis-dependientes (hasta 80 mg de sildenafil) para tratamientos entre 1-12 semanas. Tras este periodo, no se han hallado cambios significativos con respecto a los parámetros ya citados con anterioridad. Dichos efectos se han producido, por norma general, en personas con patologías cardíacas o con hipertensión arterial, si bien es cierto, hay estudios que también obtienen los mismos en personas sanas.

En contraposición a los efectos beneficiosos, el uso de sildenafil podría generar un aumento del gasto cardíaco como consecuencia de la disminución de la presión arterial vía taquicardia refleja, lo cual podría suponer un riesgo para la salud.

A la vista de los estudios analizados, se podría proponer al sildenafil como sustancia potencialmente dopante debido a los efectos beneficiosos que desencadena a nivel físico, basados en cambios a nivel muscular, hormonal y hemodinámicos.

### **Bibliografía:**

- [1]. Ley Orgánica 3/2013, de 20 de junio, de protección de la salud del deportista y lucha contra el dopaje en la actividad deportiva [base de datos en línea]. Madrid: Congreso de los Diputados; 2013. [fecha de acceso 20 de febrero de 2015]. URL disponible en:

- <http://www.csd.gob.es/csd/salud/lucha-contra-el-dopaje/normativa/nacional/ley-organica-3-2013-de-20-de-junio-de-proteccion-de-la-salud-del-deportista-y-lucha-contra-el-dopaje-en-la-actividad-deportiva/>
- [2]. Disposiciones generales [base de datos en línea]. Madrid: Boletín Oficial del Estado; 2013. [fecha de acceso de 2 de abril de 2015]. URL disponible en:  
<http://www.aepsad.gob.es/aepsad/dms/microsites/aepsad/normativa/normativa-nacional/En-materia-de-control-de-dopaje/Resolucion20131220.pdf>
- [3]. El Código Mundial Antidopaje. La lista de prohibiciones de 2015, estándar internacional [base de datos en línea]. Laussana: Agencia Mundial Antidopaje. [fecha de acceso de 2 de abril de 2015]. URL disponible en:  
<https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-2015-prohibited-list-esp.pdf>
- [4]. Fosfodiesterasas del AMPc y del GMPc en el cerebro: Expresión en procesos neuroinflamatorios y neurodegenerativos [base de datos en línea]. Barcelona: Universidad de Barcelona, CSIC e IDIBAPS. [fecha de acceso de 3 de abril de 2015]. URL disponible en:  
<http://digital.csic.es/bitstream/10261/91733/2/INTRODUCCION.pdf>
- [5]. Rosas MJ, Campos R, Morales JE. Sildenafil e inhibidores de fosfodiesterasa en hipertensión pulmonar. *Neumol. Cir. Torax.* 2006; 65(4): 186-200.
- [6]. Alvarez P. Perfil farmacológico del sildenafil. *Rev Farmacol Terap.* 1999; 6: 1-2.
- [7]. Sheffield- Moore M, Wiktorowicz JE, Soman KV, Danesi CP, Kinsky MP, Dillon EL, Randolph K, Casperson S, Gore D, Horstman A, Lynch JP, Doucet B, Mettler J, Ryder J, Ploutz-Snyder L, Hsu J, Jahoor F, Jennings K, White G, McCammon S, Durham WJ. Sildenafil increases muscle protein synthesis and reduces muscle fatigue. *Clin Transl Sci.* 2013; 6(6): 463-468.
- [8]. Roseguini B, Hirai M, Alencar M, Ramos R, Silva B, Wolosker N, Nader J, Nery L. Sildenafil improves skeletal muscle oxygenation during exercise in men with intermittent claudication. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2014; 307: 396-404.
- [9]. Spitzer M, Bhasin S, Travison TG, Davda MN, Stroh, Basaria S. Sildenafil increases serum testosterone levels by a direct action on the testes. *Andrology.* 2013; 1(6): 913-8.
- [10]. Garban H, Marquez D, Cai L, Rajfer J, González-Cadavid NF. Restoration of normal adult penile erectile response in aged rats by long-term treatment with androgens. *Biol Reprod.* 1995; 53: 1365-72.

- [11]. Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M. Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod.* 1999; 61: 1012-6.
- [12]. López J, Fernández V. *Fisiología del ejercicio*. Madrid: Editorial Panamericana Médica. 2008; 170-173.
- [13]. West D, Phillips S. Associations of exercise-induced hormone profiles and gains in strength and hypertrophy in a large cohort after weight training. *Eur J Appl Physiol.* 2012; 112(7): 2393-2702.
- [14]. Cadore E, Martins L. Acute and chronic testosterone responses to physical exercise and training. *InTech.* 2012; 13.
- [15]. Arrondo J. *Fisiología hormonal masculina* [base de datos en línea]. Asociación Española de Urología; 2014-2015. URL disponible en: <http://www.aeu.es/userfiles/muestramaterialdocentecfsh.pdf>
- [16]. Di Luigi L, Baldari C, Pigozzi F, Emerenziani G, Gallota M, Iellamo F, Ciminelli E, Sgró P, Romanelli F, Lenzi A, Guidetti L. The long-acting phosphodiesterase inhibitor tadalafil does not influence athletes  $VO_{2max}$ , aerobic, and anaerobic thresholds in normoxia. *Int J Sports Med.* 2008; 29(2): 110-5.
- [17]. Di Luigi L, Sgró C, Emerenziani GP, Gallota MC, Bianchini S, Romanelli F, Pigozzi F, Lenzi A, Guidetti L. The type 5 phosphodiesterase inhibitor tadalafil influences salivary cortisol, testosterone, and dehydroepiandrosterone sulphate responses to maximal exercise in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3510-3514.
- [18]. Dopp JM, Agapitov A, Sinkey C, Haynes W, Phillips B. Sildenafil increases sympathetically mediated vascular tone in humans. *Am J Hypertens.* 2013;26(6): 762-769.
- [19]. Olfert M, Loekinger A, Treml B, Faulhaber M, Flatz M, Burtschar M, Truebsbach S, Kleinsasser A. Sildenafil and bosentan improve arterial oxygenation during acute hypoxic exercise: a controlled laboratory trial. *Wilderness Environ Med.* 2011; 22(3): 211-21.
- [20]. Snyder E, Olson T, Johnson B, Frantz R. Influence of sildenafil on lung diffusion during exposure to acute hypoxia at rest and during exercise in healthy humans. *Eur J Appl Physiol.* 2008;103(4): 421-430.
- [21]. Galiè N, Ghofranj HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin L, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G. Sildenafil

- Citrate Therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005; 353(20): 2148-57.
- [22]. Hager A, Weber R, Müller J, Hess J. Predictors of sildenafil effects on exercise capacity in adolescents and adults with fontan circulation. *Clin Res Cardiol.* 2014; 103: 641-646.
- [23]. Giardini A, Balducci A, Specchia S, Gargiulo G, Bonvicini M, Picchio FM. Effect of sildenafil on hemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur. Heart J.* 2008;29: 1681-1687.
- [24]. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, Fiorentini C, Guazzi MD. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44: 2339-2348.
- [25]. Hsu A, Barnholt K, Grundmann N, Lin J, McCallum S, Friedlander A. Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia. *J Appl Physiol.* 2006; 100: 2031-2040.

### **Bibliografía de consulta:**

- [26]. Barbany J. “Fisiología del ejercicio físico y del entrenamiento”. Barcelona: Paidotribo; 2002.
- [27]. Florez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, A. “Farmacología humana”. 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014.
- [28]. Katzung B, Trevor A.” Basic and clinical pharmacology”. 13ªed. New York: McGraw-Hill Medical; 2015.
- [29]. Guyton A, Hall J.” Guyton and Hall: Tratado de fisiología médica”. 12ªed. Amsterdam; Madrid: Elsevier; 2011.