

# $\beta$ 2 agonistas en deportistas. ¿Una ayuda ergogénica?

Carlos Fernando Ospina Uribe\*

## RESUMEN

El asma es una condición crónica de las vías aéreas con hiperreactividad bronquial y broncoconstricción. El ejercicio puede desencadenar los síntomas asmáticos, lo que se conoce como broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE). El asma es común en atletas olímpicos, por lo cual los deportistas utilizan los medicamentos  $\beta$ 2 agonistas para prevenir y tratar los episodios de asma. Estos fármacos se suministran preferiblemente por inhalación. En el deporte, los  $\beta$ 2 agonistas están restringidos por la regulación antidopaje, con base en que estos medicamentos tienen el potencial de mejorar el rendimiento físico, lo que puede resultar en una ventaja competitiva. Los  $\beta$ 2 agonistas están prohibidos por la WADA (*World Anti-doping Agency*), con excepción del salbutamol (con suministro máximo permitido de 1.600  $\mu$ g en 24 horas) y el salmeterol inhalado. Estos fármacos, administrados por vía oral, pueden tener efectos ergogénicos en los deportistas. Se ha documentado que administrado por esta vía el salbutamol puede mejorar el rendimiento en disciplinas de resistencia, aumentar la fuerza muscular y mejorar la potencia anaeróbica. Sin embargo, según la evidencia científica, los  $\beta$ 2 agonistas inhalados no tienen un efecto relevante de aumento en el rendimiento en deportistas no asmáticos.

## PALABRAS CLAVE

*Asma; Ayuda Ergogénica;  $\beta$ 2 agonistas; Deporte; Rendimiento*

## SUMMARY

### $\beta$ 2 agonists in athletes. An ergogenic aid?

Asthma is a chronic disorder of the airways with bronchial hyperresponsiveness and bronchoconstriction. Exercise can trigger asthma symptoms; this condition is known as exercise-induced bronchospasm (EIB). Asthma is common in Olympic athletes who therefore use  $\beta$ 2 agonists to prevent and treat its episodes. These drugs are preferably supplied by inhalation. In sports, the use of  $\beta$ 2 agonists is restricted by anti-doping regulation, arguing that these drugs have the potential to improve physical performance, which can result in a competitive advantage.  $\beta$ 2 agonists are prohibited by the WADA (World Anti-Doping Agency), except salbutamol (maximum

---

\* Médico, especialista en Medicina aplicada a la actividad física y el deporte. Miembro del Grupo de Investigación en Medicina Aplicada a la Actividad Física y el Deporte (GRINMADE), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.  
Correspondencia: pinauribe@hotmail.com

Recibido: febrero 22 de 2012

Aceptado: abril 26 de 2012

dose: 1.600  $\mu\text{g}$  over 24 hours) and salmeterol. Oral administration of salbutamol can induce ergogenic effects in athletes. It has been documented that when given orally  $\beta_2$  agonists can improve performance in endurance disciplines, increase muscle strength and improve anaerobic power. However, according to scientific evidence, inhaled  $\beta_2$  agonists do not have a relevant performance-enhancing effect in non-asthmatic athletes.

## KEY WORDS

*Asthma;  $\beta_2$  agonists; Ergogenic aid; Performance; Sport*

## INTRODUCCIÓN

El broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE) es una condición crónica que se puede presentar en los deportistas, en la cual la actividad física desencadena los síntomas clásicos del asma (1-4). En la mayoría de los países se ha observado un aumento en la prevalencia de BIE en las últimas décadas. Además, el asma se considera la condición crónica más frecuente en adultos jóvenes, por lo que los medicamentos antiasmáticos son de uso común en esta población. El tratamiento farmacológico en estas personas se basa en medicamentos antiinflamatorios como los glucocorticoides y broncodilatadores como, por ejemplo, los  $\beta_2$  agonistas. Estos medicamentos se suministran preferiblemente por inhalación. Los  $\beta_2$  agonistas de acción corta inhalados se utilizan profilácticamente antes del ejercicio, mientras que los de larga duración se prescriben, junto con los glucocorticoides inhalados, como tratamiento crónico del asma (5).

El tratamiento con  $\beta_2$  agonistas en deportistas tiene restricciones por la regulación antidopaje. Esta limitación para su uso se basa en la presunción de que dichos fármacos tienen el potencial de producir un aumento en el rendimiento deportivo, lo cual traería ventajas competitivas a los atletas que los usen.

Todos los  $\beta_2$  agonistas están prohibidos por la Agencia Mundial Antidopaje (WADA, por la sigla en inglés de *World Anti-Doping Agency*), según la normativa modificada en enero de 2011, excepto el salmeterol y el salbutamol con suministro máximo permitido de 1.600  $\mu\text{g}$  en 24 horas. La concentración máxima

aceptada de salbutamol en la orina es de 1.000 ng/mL. Sin embargo, se ha cuestionado la utilidad de los  $\beta_2$  agonistas como ayuda ergogénica. El propósito de este artículo es analizar si tales medicamentos tienen algún efecto sobre el rendimiento deportivo y pueden ser considerados como ayudas ergogénicas.

## Epidemiología del asma en atletas

Cerca de 8% de los deportistas olímpicos informan que tienen asma o BIE (6). Los estudios de prevalencia del asma en los deportistas han dado resultados diversos, debido a los diferentes criterios utilizados para el diagnóstico de la enfermedad. En algunas de las investigaciones se incluyen los síntomas clásicos de la enfermedad como criterio diagnóstico, mientras que en otras se utilizan pruebas de broncoprovocación para detectar su presencia. Por otro lado, se sabe que el BIE aparece entre 80% y 90% de las personas con asma conocida, mientras que 10% de la población puede presentarlo sin tener historia de asma crónica. Desde 1984 se ha observado un aumento en el uso de  $\beta_2$  agonistas en los juegos olímpicos (7). El tipo de deporte practicado influye sobre la prevalencia del BIE: se encuentra una mayor prevalencia en los deportes de resistencia y en natación (8,9). Los factores que desencadenan los síntomas del BIE son el aumento de la ventilación durante el ejercicio y la inhalación de aire frío y seco (10,11). Las personas con antecedentes de atopia tienen un riesgo mayor de presentar BIE (12,13). Además, los atletas expuestos a polución también tienen mayor probabilidad de presentar episodios de BIE (14). Las infecciones del tracto respiratorio superior pueden causar episodios de hiperreactividad de la vía aérea produciendo los síntomas de tos, sibilancias y disnea en el deportista (15). Se ha establecido también que la prevalencia alta de BIE en los nadadores está relacionada con la presencia de compuestos clorados en el agua, lo cual provoca un aumento en la permeabilidad del epitelio pulmonar en las personas susceptibles (16,17). A pesar de estas cifras, la prevalencia de BIE puede estar siendo infravalorada. Los deportistas están en un entorno saludable, por lo cual se suele menospreciar algunas molestias inespecíficas como una disnea ligera o un malestar torácico, interpretándolas como una situación de desacondicionamiento físico, sin considerarlas como BIE.

## Broncoconstricción inducida por el ejercicio

La broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) se refiere a un estrechamiento de la vía aérea que ocurre durante el ejercicio y sobre todo después de él, en los atletas que presentan espirometría normal en reposo y respuesta negativa a la inhalación del broncodilatador. En atletas, los síntomas de asma o la hiperreactividad de las vías aéreas se encuentran con mayor frecuencia que el diagnóstico de asma como tal. La vía aérea de los deportistas presenta diferencias en los cambios inflamatorios comparada con la de los adultos sanos y los que padecen asma, ya que los atletas tienen predominantemente una infiltración de macrófagos y neutrófilos y no de eosinófilos (18,19). Aunque se ha descrito la presencia de células inflamatorias en las vías aéreas de individuos no asmáticos, aún no está claro si contribuyen a la respuesta bronquial aumentada en los deportistas no asmáticos. En los atletas élite se ha demostrado que el ejercicio es el principal desencadenante de los síntomas asmáticos, y rara vez los síntomas respiratorios ocurren estando en reposo o en la noche.

La patogénesis de los síntomas del asma en deportistas de alto rendimiento es multifactorial. Aún no están totalmente esclarecidas las causas del BIE. Con la práctica del ejercicio, la persona tiene una ventilación profunda y aumentada del aire atmosférico que es frío y seco, el cual sobrepasa la capacidad de las vías aéreas para calentarlo y humedecerlo (20). Respirar un aire relativamente seco produce cambios térmicos y osmóticos, que traen consigo un estrechamiento de la vía aérea por pérdida de agua (21). Estos estímulos desencadenan tos y secreción de moco en individuos no asmáticos. El edema de las vías aéreas secundario a hiperemia reactiva engrosa la pared y contribuye a disminuir el diámetro (22). El papel específico de la cascada inflamatoria presente en los pacientes con asma no está claro en las personas con BIE sin asma.

La respuesta anormal presente en el BIE se observa con frecuencia en deportes de resistencia como la natación y las carreras de larga distancia y es peor en presencia de atopia. Los síntomas de BIE tienen un amplio rango que va desde la disminución leve del rendimiento deportivo con alteración ligera de la función pulmonar, hasta un broncoespasmo grave con marcada disminución en el volumen espiratorio forzado dentro del primer segundo (VEF1).

En los atletas los síntomas más frecuentes son tos, sibilancias, sensación de opresión en el pecho, disnea y fatiga. Estos síntomas frecuentemente se presentan en personas sanas, pacientes con asma, personas que no tienen una buena forma física y en las que tienen disfunción de las cuerdas vocales.

## Farmacocinética de los $\beta_2$ agonistas

Los medicamentos  $\beta_2$  agonistas se suministran casi exclusivamente por inhalación, principalmente en dispositivos de aerosol presurizados y en ocasiones por nebulizaciones. Luego de la administración del medicamento por inhalación, únicamente entre el 10% y el 20% entra a las vías respiratorias inferiores cuando se usa el inhalador de dosis medida convencional. El  $\beta_2$  agonista se absorbe en la luz de las vías respiratorias y tiene efectos directos sobre las células diana. El fármaco también se puede absorber por la circulación bronquial y luego ser distribuido hacia las vías respiratorias más periféricas. No se sabe si el medicamento se metaboliza en la vía aérea, ni se han comprendido bien los diferentes factores que pueden influir en la absorción local. Los fármacos con alto peso molecular tienden a ser retenidos en mayor medida en las vías respiratorias. La vía inhalatoria conlleva un menor efecto sistémico y, por lo tanto, tiene una menor frecuencia de efectos adversos.

El sitio en que se depositan las partículas en el tracto respiratorio luego de ser inhaladas depende de su tamaño. El diámetro óptimo para que las partículas se asienten en las vías respiratorias es de 2-5  $\mu\text{m}$ . Las partículas mayores de 5  $\mu\text{m}$  se asientan en las vías aéreas superiores, mientras que las menores de 2  $\mu\text{m}$  permanecen suspendidas y por lo tanto se exhalan nuevamente. Independientemente del dispositivo utilizado para la inhalación, un máximo de 10% de la dosis inhalada alcanza la vía aérea, el resto se deriva hacia el tracto gastrointestinal. La mayoría de los medicamentos inhalados tienen baja biodisponibilidad oral, lo cual contribuye a su baja prevalencia de efectos adversos (23).

Las características farmacocinéticas de los  $\beta_2$  agonistas por vía inhalatoria difieren de los que se suministran por vía oral. El  $T_{\text{max}}$  del salbutamol por inhalación es más corto que con la administración oral (0,22 frente a 1,8 horas), asumiendo que la diferencia en la absorción entre las dos vías de administración

sea la causa fundamental de la diferencia en el  $T_{max}$ . El fármaco se absorbe rápidamente por el alto número de vasos sanguíneos con los que entra en contacto luego de la inhalación. Cuando se administra por vía oral, el medicamento debe traspasar más barreras antes de alcanzar la circulación.

Se han encontrado también diferencias entre las dos rutas de administración en la concentración plasmática alcanzada durante los primeros minutos. Por inhalación, la concentración plasmática alcanza hasta  $2,8 \mu\text{g/L}$  en 5 minutos. Por otro lado, toma cerca de 20 minutos sobrepasar la concentración de  $1 \mu\text{g/L}$  cuando se administra el medicamento por vía oral. El área bajo la curva (AUC) 0-20 minutos por la vía inhalada es ocho veces más alta que por la vía oral (24), lo cual demuestra que la cantidad de medicamento que alcanza los pulmones es mayor por inhalación que por vía oral. Esta es la explicación de por qué el salbutamol inhalado controla los síntomas del asma en pocos minutos.

Hay una amplia variabilidad entre personas en la respuesta a los  $\beta_2$  agonistas de corta duración. El proceso inflamatorio puede alterar la respuesta a ellos con el resultado de diferentes características farmacodinámicas. La raza también tiene influencia en la respuesta a los medicamentos. Los afroamericanos tienen menor respuesta a las dosis máximas de salbutamol inhalado: en ellos aumenta en 11,7% el VEF1 predicho, comparado con un aumento de 17,5% en las personas de raza blanca (25). Las guías de la Sociedad Americana del Tórax sugieren que hay una broncodilatación significativa si se obtiene un aumento de 12% a 15% en el VEF1 por encima de la línea basal medido 15 minutos luego de la inhalación de un  $\beta_2$  agonista de corta duración. Además esta medida es un criterio para el diagnóstico de asma (26). Se ha demostrado que dos inhalaciones de salbutamol ( $180 \mu\text{g}$ ) aumentan el porcentaje del VEF1 predicho en 14,4% (25).

Los medicamentos  $\beta_2$  agonistas de larga duración inhalados como el salmeterol actúan localmente en el pulmón sobre los receptores  $\beta_2$  (27). El salmeterol puede ser útil en la terapia preventiva del BIE (28). Este medicamento produce broncodilatación al menos por 12 horas luego de una dosis inhalada de  $50 \mu\text{g}$  (29). Cuando se inhala salmeterol, a menudo no se pueden detectar sus concentraciones en el plasma, incluso

luego de 30 minutos de su administración en dosis terapéuticas. Con dosis mayores se pueden lograr aumentos proporcionales de su concentración en el plasma. Se han descrito concentraciones plasmáticas de salmeterol de 0,1 a  $0,2 \mu\text{g/L}$  en individuos sanos luego de una dosis única de  $50 \mu\text{g}$ . En personas que hacen las inhalaciones de salmeterol  $50 \mu\text{g}$  dos veces al día por 10 meses, se ha encontrado un segundo pico de concentración plasmática de 0,07 a  $0,2 \mu\text{g/L}$  que ocurre entre 45 y 90 minutos luego de la inhalación, probablemente por la absorción gastrointestinal del medicamento que se deglute.

El xinafoato de salmeterol se disocia en solución en salmeterol y 1-hidroxi-2-ácido naftoico. Los dos componentes se absorben, metabolizan y excretan de forma diferente. El xinafoato no tiene actividad farmacológica aparente y más de 99% se une a proteínas; su vida media de eliminación es de 12 a 15 días. Por esta razón, con las dosis repetidas se acumula en el plasma, alcanzando una concentración en estado estable cercana a 80 a  $90 \mu\text{g/L}$  en pacientes que han inhalado salmeterol  $50 \mu\text{g}$  dos veces al día por varios meses.

El salmeterol sufre una oxidación alifática en la cual interviene el citocromo P450, se metaboliza por hidroxilación y su principal metabolito es  $\beta$ -hidroxisalmeterol que se elimina por las heces. Debido a que las dosis terapéuticas de salmeterol son bajas, es poco probable que se presenten interacciones medicamentosas de importancia clínica. (30)

## Mecanismo de acción

Los  $\beta_2$  agonistas, al ocupar el receptor, activan la vía proteína Gs-adenil ciclasa- AMPc- PKA, lo cual promueve unos eventos de fosforilación que llevan a la relajación del músculo liso (31). Por lo tanto, el fármaco produce broncodilatación por acción directa sobre el receptor del músculo liso bronquial. Mediante diversas técnicas, se han identificado receptores  $\beta_2$  en todas las vías respiratorias.

Existen distintos mecanismos moleculares por los cuales los  $\beta_2$  agonistas pueden inducir la relajación del músculo liso bronquial. Entre ellos se encuentra la disminución de la concentración de calcio, por la remoción del calcio almacenado desde el citoplasma hacia el exterior de la célula. Otros mecanismos

importantes son la inhibición de la activación de la quinasa de la cadena ligera de la miosina, la activación de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina y la inhibición aguda de la vía PLC-IP3. Además, se puede provocar la apertura de canales de calcio-potasio, que repolarizan la célula del músculo liso y puede estimular el secuestro de calcio y su almacenamiento (32).

Los  $\beta_2$  agonistas pueden causar broncodilatación por acción directa sobre el músculo liso bronquial, como también por inhibición de la liberación de mediadores de la broncoconstricción de las células inflamatorias y de neurotransmisores broncoconstrictores de las vías aéreas. Estos medicamentos previenen la liberación de mediadores de los mastocitos pulmonares, como también la aparición de edema en la mucosa bronquial luego de la exposición a mediadores como la histamina.

Hasta el momento es controversial si los  $\beta_2$  agonistas tienen un efecto antiinflamatorio. Estos fármacos pueden modificar la inflamación aguda al tener un efecto inhibitorio sobre los mediadores liberados por los mastocitos. Por otra parte, los  $\beta_2$  agonistas al parecer no tienen un efecto inhibitorio significativo sobre la inflamación crónica de la vía aérea. Probablemente este fenómeno se deba a que hay una desensibilización en el efecto de los  $\beta_2$  agonistas sobre los macrófagos, eosinófilos y linfocitos.

### **Efectos adversos de los $\beta_2$ agonistas**

Los fármacos  $\beta_2$  agonistas pueden tener variados efectos adversos (33,34). Los que se han descrito con mayor frecuencia son taquicardia, temblores y fasciculaciones musculares (35-37). El aumento de la frecuencia cardíaca con estos medicamentos se produce por una estimulación cardíaca refleja secundaria a la vasodilatación periférica, la cual reduce el retorno venoso y activa el sistema nervioso autónomo con sus efectos inotrópico y cronotrópico. La taquicardia también se presenta por estimulación directa de los receptores  $\beta_2$  en el corazón y posiblemente por estimulación de los receptores  $\beta_1$  cuando se utiliza el fármaco a altas dosis. Estos efectos tienden a desaparecer con el uso continuo del fármaco debido al desarrollo de tolerancia. El temblor muscular se desencadena como consecuencia de la estimulación de los receptores  $\beta_2$  en el músculo

esquelético. Los temblores se manifiestan más frecuentemente con el uso de los fármacos por vía oral que por inhalación. Se desarrollan por un desequilibrio de la contracción entre las fibras rápidas y las lentas en los músculos periféricos, pero su intensidad es diferente entre los individuos. Los temblores y fasciculaciones musculares son más frecuentes con los  $\beta_2$  agonistas de acción corta y son más marcados en adultos mayores.

La cefalea y la irritabilidad pueden ser otros posibles efectos adversos del uso de los  $\beta_2$  agonistas y en caso de utilizarlos a altas dosis pueden desencadenar hipoglucemia. La hipokaliemia, un evento secundario potencialmente serio, puede agravarse con el uso concomitante de glucocorticoides y diuréticos (36). Se produce por un aumento en la entrada de potasio a la célula muscular, secundario a la secreción aumentada de insulina. La hipokaliemia puede llevar a una arritmia cardíaca principalmente en presencia de hipoxia por el asma. Algunos efectos metabólicos pueden surgir con el uso de estos fármacos como, por ejemplo, el aumento de lactato, piruvato, ácidos grasos, insulina y glucosa que aparece luego de dosis altas. Los fármacos  $\beta_2$  agonistas aumentan la glucogenolisis y por lo tanto elevan la glucosa plasmática. Este fenómeno puede tener gran importancia en personas con diabetes en quienes, además, esta condición puede agravarse por el uso de glucocorticoides. El efecto sobre la glucosa puede mostrar tolerancia con el uso repetitivo de los fármacos.

El uso constante de los  $\beta_2$  agonistas puede producir tolerancia a los efectos del medicamento y llevar a un aumento en la inflamación de las vías aéreas (38,39). El fenómeno de tolerancia se asocia a una regulación a la baja de los receptores  $\beta_2$  periféricos y a una desensibilización de los mismos. Se ha encontrado una pérdida de la protección en las personas con BIE al usar regularmente los  $\beta_2$  agonistas de larga duración; también se observa una pérdida del efecto broncodilatador de los  $\beta_2$  agonistas de corta duración con su uso frecuente en deportistas.

La taquifilaxia se produce por el uso de agentes  $\beta_2$  de corta y de larga duración, lo que atenúa la respuesta broncodilatadora y por lo tanto la respuesta clínica (40). La taquifilaxia al parecer está modulada por polimorfismos en los genes del receptor adrenérgico  $\beta_2$ .

Los medicamentos  $\beta_2$  agonistas pueden desencadenar una respuesta aumentada inespecífica de la vía aérea. Algunos estudios han mostrado que con el uso de formoterol, albuterol o terbutalina se puede presentar un incremento en la respuesta de la vía aérea. Se ha encontrado además que, en algunos casos, los  $\beta_2$  agonistas pueden aumentar la respuesta asmática con el ejercicio. Por otro lado, en la fase de recuperación posterior a la actividad física, se ha descrito una respuesta disminuida a los  $\beta_2$  agonistas en las personas que los usan regularmente (41).

### **Efectos de los $\beta_2$ agonistas en el rendimiento de los deportistas**

No está claro si los  $\beta_2$  agonistas tienen efectos ergogénicos en los atletas. La WADA ha declarado que se debe estar seguro de que las sustancias prohibidas no entren al cuerpo de los deportistas; por lo tanto, los medicamentos se deben usar únicamente en caso de enfermedad, y ante todo, debe primar la seguridad de los atletas.

Varias investigaciones han demostrado que los  $\beta_2$  agonistas tienen efectos inotrópicos positivos sobre el mecanismo contráctil del músculo esquelético (42). Las modificaciones sobre el estado contráctil se han evidenciado por la adición directa de catecolaminas sobre preparaciones de músculos aislados (43). Los efectos son mediados a través de receptores  $\beta_2$  localizados en el músculo. Por lo tanto, los efectos sobre la fuerza contráctil observados con las catecolaminas se pueden esperar también con los  $\beta_2$  agonistas debido a su naturaleza simpaticomimética. Por todo lo anterior, surge el interrogante de si los fármacos  $\beta_2$  agonistas usados ampliamente pueden tener efectos ergogénicos en las personas que practican algún deporte. Al hacer la revisión de la literatura médica se encuentran resultados contradictorios al respecto.

Con el uso de los  $\beta_2$  agonistas se ha documentado en modelos animales un aumento del peso corporal y de la masa muscular (44,45). Además, algunos estudios plantean que con estos medicamentos aumenta la regeneración del músculo esquelético (46). Pero otros estudios no han encontrado efectos en la función pulmonar, en el consumo de oxígeno ( $\dot{V}O_2$ ) y en el rendimiento deportivo en personas asmáticas y no asmáticas que utilizan los  $\beta_2$  agonistas inhalados (47).

Se han hecho algunos estudios para investigar los efectos de los  $\beta_2$  agonistas sobre el rendimiento en atletas de alta competencia. Signorile y colaboradores llevaron a cabo un estudio controlado, doble ciego, en el que incluyeron deportistas recreacionales y élite, sin antecedente de asma y con examen de función pulmonar normal. En el estudio se demostró un efecto positivo sobre el rendimiento en los atletas que usaron  $\beta_2$  agonistas por inhalación, al encontrar un aumento en la potencia pico y mejoría en los índices de fatiga luego de hacer el test de Wingate (48).

Se ha encontrado que dosis supraterapéuticas de  $\beta_2$  agonistas inhalados o sistémicos tienen efectos ergogénicos en sujetos no asmáticos (49). Además, el período normal de sensación de falta de aire que sigue al ejercicio se puede acortar con el uso de este fármaco inhalado (21).

Bedi y colaboradores llevaron a cabo un estudio doble ciego con asignación aleatoria en 15 ciclistas no asmáticos y encontraron mejoría en los tiempos de carrera en quienes usaron  $\beta_2$  agonistas inhalados antes de realizar una prueba física de resistencia aeróbica. Los investigadores no encontraron diferencias en el consumo de oxígeno máximo ( $\dot{V}O_{2\max}$ ) ni en la ventilación minuto máxima ( $\dot{V}E_{\max}$ ) (50).

El ejercicio de alta intensidad que se practica en el deporte competitivo puede llevar al desarrollo de edema pulmonar como resultado de un aumento en la presión de la arteria pulmonar. Se ha encontrado que los  $\beta_2$  agonistas aceleran la resolución del edema hidrostático y de la hipoxemia (51).

La mayoría de los estudios que evaluaron el posible efecto ergogénico en atletas se llevaron a cabo por medio de ergometrías, pruebas en banda y en cicloergómetro, midiendo el tiempo final del ejercicio, es decir, el tiempo hasta quedar extenuado con el ejercicio. Las inhalaciones de  $\beta_2$  agonistas se hacían 15 a 30 minutos antes del ejercicio. Se utilizaron salbutamol, salmeterol, formoterol y terbutalina. En algunos de los estudios no se encontraron efectos sobre el consumo de oxígeno máximo ( $\dot{V}O_{2\max}$ ), fuerza muscular, umbral anaeróbico, lactato sérico, potencia anaeróbica láctica y aláctica, y en algunos de ellos no se encontró mejoría en el rendimiento incluso con dosis altas de salbutamol inhalado (52-54).

Algunos estudios reportaron mejoría en la función pulmonar luego de las inhalaciones de un  $\beta_2$  agonista, medida por un aumento en el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1); a pesar de ello, no encontraron una mejoría en el rendimiento deportivo. Al parecer las inhalaciones producen una broncodilatación leve en los atletas sanos (55).

Hasta donde sabe el autor, existen pocos estudios que analicen si los  $\beta_2$  agonistas de larga duración tienen algún efecto en el rendimiento deportivo (56). Se ha encontrado que no hay un efecto positivo en dicho rendimiento, incluso bajo condiciones hipobáricas o de frío extremo con el uso de  $\beta_2$  agonistas de larga duración inhalados (57-59).

A diferencia de los  $\beta_2$  agonistas por vía inhalatoria, está claro que el salbutamol oral puede tener efectos ergogénicos en los deportistas. Se ha documentado que por esta vía, el salbutamol puede mejorar el rendimiento en disciplinas de resistencia, incrementar la fuerza muscular y aumentar la potencia anaeróbica (60). Por otra parte, se han descrito cambios de tipo hormonal y metabólico luego de tomar los  $\beta_2$  agonistas por vía oral (61). Para obtener estos efectos sobre el rendimiento se requieren dosis superiores a las terapéuticas usadas para el asma.

En un metaanálisis publicado en 2011 en el que se incluyeron ensayos clínicos controlados con el propósito de evaluar los efectos de los  $\beta_2$  agonistas inhalados y sistémicos sobre el rendimiento físico de deportistas sanos, no asmáticos, se concluyó que no hay efectos significativos con los  $\beta_2$  agonistas inhalados en el rendimiento en actividades de fuerza, resistencia y velocidad. Se plantea también que alguna evidencia indica que los  $\beta_2$  agonistas sistémicos pueden tener algún efecto positivo en el rendimiento físico en adultos sanos, pero la base de la evidencia es débil (62).

Con todos los planteamientos expuestos se puede afirmar que los medicamentos  $\beta_2$  agonistas inhalados no parecen tener un efecto determinante en el rendimiento físico en deportistas de alto rendimiento. Los resultados con respecto al efecto ergogénico de los  $\beta_2$  agonistas que se han documentado en modelos animales, hasta ahora no tienen una evidencia fuerte en humanos. Los hallazgos de las diferentes investigaciones no han sido uniformes en cuanto a los efectos que pueden tener estos fármacos en los atletas. La mejoría en la función pulmonar que se

ha observado en una gran cantidad de estudios, no se puede interpretar como una ayuda ergogénica. La ventilación pulmonar no se considera un factor limitante durante el ejercicio de máxima intensidad en las personas jóvenes no asmáticas. Por lo tanto, una mejoría en los valores espirométricos no se traduce en un aumento del rendimiento deportivo. Hasta el momento, no existe evidencia de algún efecto anabólico de los  $\beta_2$  agonistas inhalados en humanos, por lo tanto, ese no puede ser un argumento para incluir estos fármacos en la lista de sustancias prohibidas de la WADA.

En algunos estudios se ha descrito que los  $\beta_2$  agonistas pueden tener como efectos secundarios la agitación y la intranquilidad (63). Esta situación, en teoría, podría aprovecharse en algunos deportes de contacto y de combate, con lo cual se tendría cierta ventaja sobre los contrincantes. Hasta el momento, el autor de esta revisión no conoce ningún estudio que evalúe la influencia de estos efectos secundarios sobre el rendimiento deportivo.

Algunos estudios en animales han encontrado un aumento en los marcadores de daño muscular como la creatina-fosfoquinasa (CPK) luego de la administración de salbutamol principalmente en dosis supraterapéuticas. La inducción de estos biomarcadores de lesión muscular se puede abolir con el uso de  $\beta$ -bloqueadores (44). Por lo tanto, ante el posible riesgo de daño muscular con el uso de  $\beta_2$  agonistas, en opinión del autor, el uso de estos medicamentos no debe ser una opción en deportistas no asmáticos.

Es muy claro que los  $\beta_2$  agonistas sistémicos tienen efectos sobre el rendimiento deportivo; esta situación, sumada al alto índice de efectos secundarios, hace que este tipo de medicamentos no se deba considerar en los atletas sanos de alto rendimiento. Las inhalaciones de  $\beta_2$  agonistas a dosis bajas causan un aumento leve en los niveles séricos del medicamento, por lo tanto generan pocos efectos sistémicos. Sin embargo, los medicamentos tienen efectos secundarios por lo cual deben ser evitados en los deportistas no asmáticos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parsons JP, Kaeding C, Phillips G, Jarjoura D, Wadley G, Mastrorarde JG. Prevalence of exercise-induced

- bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Sep;39(9):1487–92.
2. Päivinen MK, Keskinen KL, Tikkanen HO. Swimming and asthma: factors underlying respiratory symptoms in competitive swimmers. *Clin Respir J.* 2010 Apr;4(2):97–103.
  3. Maiolo C, Fuso L, Todaro A, Anatra F, Boniello V, Basso S, et al. Prevalence of asthma and atopy in Italian Olympic athletes. *Int J Sports Med.* 2004 Feb;25(2):139–44.
  4. Uçok K, Dane S, Gökbek H, Akar S. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in long distance runners trained in cold weather. *Lung.* 2004 Jan;182(5):265–70.
  5. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capão-Filipe M, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2007 Jun;119(6):1349–58.
  6. Fitch KD. An overview of asthma and airway hyperresponsiveness in Olympic athletes. *Br J Sports Med.* 2012 May;46(6):413–6.
  7. Kindermann W. Do inhaled beta(2)-agonists have an ergogenic potential in non-asthmatic competitive athletes? *Sports Med.* 2007 Jan;37(2):95–102.
  8. Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L, Jenkinson DM, Im J, Drake SD. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 Apr;32(4):732–7.
  9. Langdeau JB, Boulet LP. Prevalence and mechanisms of development of asthma and airway hyperresponsiveness in athletes. *Sports Med.* 2001 Jan;31(8):601–16.
  10. Bolger C, Tufvesson E, Anderson SD, Devereux G, Ayres JG, Bjermer L, et al. Effect of inspired air conditions on exercise-induced bronchoconstriction and urinary CC16 levels in athletes. *J Appl Physiol.* 2011 Oct;111(4):1059–65.
  11. Boulet LP, Turcotte H. Influence of water content of inspired air during and after exercise on induced bronchoconstriction. *Eur Respir J.* 1991 Sep;4(8):979–84.
  12. Rakkhong K, Kamchaisatian W, Vilaiyuk S, Sasisakulporn C, Teawsomboonkit W, Pornsuriyasak P, et al. Exercise-induced bronchoconstriction in rhinitis children without asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011 Sep;29(3):278–83.
  13. Sallaoui R, Chamari K, Mossa A, Tabka Z, Chtara M, Feki Y, et al. Exercise-induced bronchoconstriction and atopy in Tunisian athletes. *BMC Pulm Med.* 2009 Jan;9:8.
  14. Charpin D, Penard-Morand C, Raheison C, Kopferschmitt C, Lavaud F, Caillaud D, et al. [Long-term exposure to urban air pollution measured through a dispersion model and the risk of asthma and allergy in children]. *Bull Acad Natl Med.* 2009 Jun;193(6):1317–28; discussion 1328–9.
  15. Lerdluedeeporn P, Suwanjutha S, Preutthipan A. Pulmonary function and exercise challenge test in Thai children: 10 years post respiratory syncytial virus infection. *J Med Assoc Thai.* 1999 Nov;82 Suppl 1:S149–53.
  16. Drobnic F, Freixa A, Casan P, Sanchis J, Guardino X. Assessment of chlorine exposure in swimmers during training. *Med Sci Sports Exerc.* 1996 Feb;28(2):271–4.
  17. Bernard A, Carbonnelle S, Michel O, Higuier S, De Burbure C, Buchet J-P, et al. Lung hyperpermeability and asthma prevalence in schoolchildren: unexpected associations with the attendance at indoor chlorinated swimming pools. *Occup Environ Med.* 2003 Jun;60(6):385–94.
  18. Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjermer L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jun;161(6):2086–91.
  19. Larsson K, Tornling G, Gavhed D, Müller-Suur C, Palmberg L. Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects. *Eur Respir J.* 1998 Oct;12(4):825–30.
  20. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is ... *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Sep;106(3):453–9.
  21. Backer V, Lund T, Pedersen L. Pharmaceutical treatment of asthma symptoms in elite athletes - doping or therapy? *Scand J Med Sci Sports.* 2007 Dec;17(6):615–22.
  22. Gilbert IA, McFadden ER. Airway cooling and rewarming. The second reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Clin Invest.* 1992 Sep;90(3):699–704.

23. Taburet AM, Schmit B. Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin Pharmacokinet.* 1994 May;26(5):396–418.
24. Du X-L, Zhu Z, Fu Q, Li D-K, Xu W-B. Pharmacokinetics and relative bioavailability of salbutamol metered-dose inhaler in healthy volunteers. *Acta Pharmacol Sin.* 2002 Jul;23(7):663–6.
25. Blake K, Madabushi R, Derendorf H, Lima J. Population pharmacodynamic model of bronchodilator response to inhaled albuterol in children and adults with asthma. *Chest.* 2008 Nov;134(5):981–9.
26. Schatz M. National Asthma Education and Prevention Program guidelines: what is new? Expert review of clinical immunology. 2008 Nov;4(6):673–85.
27. Waldeck B. Some pharmacodynamic aspects on long-acting beta-adrenoceptor agonists. *Gen Pharmacol.* 1996 Jun;27(4):575–80.
28. Adkins JC, McTavish D. Salmeterol. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of children with asthma. *Drugs.* 1997 Aug;54(2):331–54.
29. Brogden RN, Faulds D. Salmeterol xinafoate. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease. *Drugs.* 1991 Nov;42(5):895–912.
30. Cazzola M, Testi R, Matera MG. Clinical pharmacokinetics of salmeterol. *Clin Pharmacokinet.* 2002 Jan;41(1):19–30.
31. Op't Holt TB. Inhaled beta agonists. *Respir Care.* 2007 Jul;52(7):820–32.
32. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 12th ed. Washington D.C.: McGraw-Hill; 2011.
33. Sears MR. Adverse effects of beta-agonists. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Dec;110(6 Suppl):S322–8.
34. Scalabrin DM, Solé D, Naspitz CK. Efficacy and side effects of beta 2-agonists by inhaled route in acute asthma in children: comparison of salbutamol, terbutaline, and fenoterol. *J Asthma.* 1996 Jan;33(6):407–15.
35. Schonell M, Chan-Yeung M, McLean L. Salbutamol—an effective bronchodilator. *Can Med Assoc J.* 1972 Feb 19;106(4):339–41.
36. Johnston SL, Edwards MR. Mechanisms of adverse effects of {beta}-agonists in asthma. *Thorax.* 2009 Sep;64(9):739–41.
37. Lipworth BJ, Clark RA, Dhillon DP, Brown RA, McDewitt DG. Beta-adrenoceptor responses to high doses of inhaled salbutamol in patients with bronchial asthma. *Br J Clin Pharmacol.* 1988 Nov;26(5):527–33.
38. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med.* 2006 Jun 20;144(12):904–12.
39. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med.* 2004 May 18;140(10):802–13.
40. Abramson MJ, Walters J, Walters EH. Adverse effects of beta-agonists: are they clinically relevant? *Am J Respir Med.* 2003 Jan;2(4):287–97.
41. Hancox RJ, Subbarao P, Kamada D, Watson RM, Hargreave FE, Inman MD. Beta2-agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Apr 15;165(8):1068–70.
42. Oota I, Nagai T. Effects of catecholamines on excitation-contraction coupling in frog single twitch fiber. *Jpn J Physiol.* 1977 Jan;27(2):195–213.
43. Gonzalez-Serratos H, Hill L, Valle-Aguilera R. Effects of catecholamines and cyclic amp on excitation-contraction coupling in isolated skeletal muscle fibres of the frog. *J Physiol.* 1981 Jun;315:267–82.
44. Cepero M, Pérez-Pertejo Y, Cubría JC, Reguera R, Balaña-Fouce R, Ordóñez C, et al. Muscle and serum changes with salbutamol administration in aerobically exercised rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2000 May;126(1):45–51.
45. Cartaña J, Segué T, Yebras M, Rothwell NJ, Stock MJ. Anabolic effects of clenbuterol after long-term treatment and withdrawal in the rat. *Metabolism.* 1994 Sep;43(9):1086–92.
46. Beitzel F, Gregorevic P, Ryall JG, Plant DR, Sillence MN, Lynch GS. Beta2-adrenoceptor agonist fenoterol enhances functional repair of regenerating rat skeletal muscle after injury. *J Appl Physiol.* 2004 Apr;96(4):1385–92.

47. Carlsen KH, Ingjer F, Kirkbegaard H, Thyness B. The effect of inhaled salbutamol and salmeterol on lung function and endurance performance in healthy well-trained athletes. *Scand J Med Sci Sports*. 1997 Jun;7(3):160–5.
48. Signorile JF, Kaplan TA, Applegate B, Perry AC. Effects of acute inhalation of the bronchodilator, albuterol, on power output. *Med Sci Sports Exerc*. 1992 Jun;24(6):638–42.
49. van Baak MA, de Hon OM, Hartgens F, Kuipers H. Inhaled salbutamol and endurance cycling performance in non-asthmatic athletes. *Int J Sports Med*. 2004 Oct;25(7):533–8.
50. Bedi JF, Gong H, Horvath SM. Enhancement of exercise performance with inhaled albuterol. *Canadian journal of sport sciences = Journal canadien des sciences du sport*. 1988 Jun;13(2):144–8.
51. Frank JA, Wang Y, Osorio O, Matthay MA. Beta-adrenergic agonist therapy accelerates the resolution of hydrostatic pulmonary edema in sheep and rats. *J Appl Physiol*. 2000 Oct;89(4):1255–65.
52. Decorte N, Verges S, Flore P, Guinot M, Wuyam B. Effects of acute salbutamol inhalation on quadriceps force and fatigability. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Jul;40(7):1220–7.
53. Goubault C, Perault MC, Leleu E, Bouquet S, Legros P, Vandael B, et al. Effects of inhaled salbutamol in exercising non-asthmatic athletes. *Thorax*. 2001 Sep;56(9):675–9.
54. Beloka SP, Janssen C, Woff E, Brassine E, Deboeck G, Randria J, et al. Effects of  $\beta_2$ -adrenergic stimulation on exercise capacity in normal subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2011 Sep;111(9):2239–47.
55. Wolfarth B, Wuestenfeld JC, Kindermann W. Ergogenic effects of inhaled beta2-agonists in non-asthmatic athletes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Mar;39(1):75–87, ix.
56. Sue-Chu M, Sandsund M, Helgerud J, Reinertsen RE, Bjermer L. Salmeterol and physical performance at -15 degrees C in highly trained nonasthmatic cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports*. 1999 Feb;9(1):48–52.
57. Robertson W, Simkins J, O'Hickey SP, Freeman S, Cayton RM. Does single dose salmeterol affect exercise capacity in asthmatic men? *Eur Respir J*. 1994 Nov;7(11):1978–84.
58. Tjørhom A, Riiser A, Carlsen KH. Effects of formoterol on endurance performance in athletes at an ambient temperature of -20 degrees C. *Scand J Med Sci Sports*. 2007 Dec;17(6):628–35.
59. Riiser A, Tjørhom A, Carlsen K-H. The effect of formoterol inhalation on endurance performance in hypobaric conditions. *Med Sci Sports Exerc*. 2006 Dec;38(12):2132–7.
60. Caruso JF, Signorile JF, Perry AC, Leblanc B, Williams R, Clark M, et al. The effects of albuterol and isokinetic exercise on the quadriceps muscle group. *Med Sci Sports Exerc*. 1995 Nov;27(11):1471–6.
61. Collomp K, Candau R, Lasne F, Labsy Z, Préfaut C, De Ceaurriz J. Effects of short-term oral salbutamol administration on exercise endurance and metabolism. *J Appl Physiol*. 2000 Aug;89(2):430–6.
62. Pluim BM, de Hon O, Staal JB, Limpens J, Kuipers H, Overbeek SE, et al.  $\beta_2$ -Agonists and physical performance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*. 2011 Jan 1;41(1):39–57.
63. Hedrick JA, Baker JW, Atlas AB, Naz AA, Lincourt WR, Trivedi R, et al. Safety of daily albuterol in infants with a history of bronchospasm: a multi-center placebo controlled trial. *Open Respir Med J* 2009; 3: 100-106.

