

# Sildenafil en la insuficiencia cardíaca: una indicación con evidencia creciente pero todavía no concluyente

JORGE THIERER<sup>MTSAC, 1</sup>

## EL SILDENAFIL EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Los determinantes de la capacidad de esfuerzo en los pacientes con insuficiencia cardíaca son numerosos: la función diastólica del ventrículo izquierdo, la presión pulmonar, la función ventricular derecha, la capacidad de transporte de oxígeno, la función pulmonar, la masa muscular, la capacidad de vasodilatación periférica. El tono vascular está sometido a la influencia de distintos mediadores: mientras que el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina y la endotelina generan vasoconstricción y disfunción endotelial, el óxido nítrico, los péptidos natriuréticos y las prostaglandinas renales ejercen el efecto contrario. El óxido nítrico, conocido durante mucho tiempo como factor de relajación endotelial tiene como segundo mensajero al GMP cíclico, que a su vez es degradado por la fosfodiesterasa 5 en la vasculatura pulmonar. Se conocen once familias de inhibidores de la fosfodiesterasa, con diferentes afinidades por los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc. La 5 es altamente específica por el GMPc. (1)

En los últimos años ha crecido la información sobre un fenómeno reflejo originado a nivel del músculo esquelético, a partir del estímulo de ergorreceptores sensibles a la acumulación de productos de degradación y estímulo mecánico. El ergorreflejo genera un aumento del tono simpático e incremento de la ventilación en el esfuerzo, con aumento de la sensación de disnea. (2)

Los vasodilatadores son capaces de mejorar muchos de los parámetros citados; en términos hemodinámicos, su uso se asocia con reducción de la precarga y la poscarga de ambos ventrículos, con disminución de las resistencias sistémica y pulmonar. El sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5. Su acción vasodilatadora fue empleada inicialmente en el tratamiento de la disfunción eréctil. A ello se agregó luego su uso en los pacientes con hipertensión pulmonar y, en los últimos años, con insuficiencia cardíaca. En este contexto, algunos trabajos han evaluado la capacidad de esta droga para mejorar parámetros de función cardíaca y endotelial, así como la capacidad de esfuerzo. (3) Los efectos hemodinámicos del sildenafil son de una magnitud similar a la del óxido nítrico. (4)

Los efectos beneficiosos atribuidos al sildenafil incluyen mejoría de las condiciones de carga con caída de la presión pulmonar, reducción de la relación

entre resistencia vascular pulmonar y sistémica (implicando un efecto vasodilatador preferencial a nivel del lecho pulmonar), mejoría de la función ventricular derecha y atenuación de la disfunción endotelial. El volumen minuto se incrementa y la rigidez aórtica disminuye. (5) Todo ello se traduce en mejoría de la perfusión muscular y en incremento de los niveles de consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2\text{máx}}$ ). Los efectos se notan ya a los 60 minutos de la administración. El sildenafil ha demostrado además que reduce en agudo la influencia del ergorreflejo sobre la ventilación y la disminución de la pendiente de la relación  $VE/VCO_2$ , que expresa entre otras cosas aumento del espacio muerto pulmonar, hipoperfusión de los pulmones y ocupación del intersticio pulmonar por líquido proveniente del espacio intravascular ante un aumento de la presión capilar pulmonar. (6) Los efectos evidenciados en agudo se han replicado en tratamiento a 1 mes, (7) 3 y 6 meses. (8, 9)

En todas las series, los pacientes claramente beneficiados han sido aquellos con hipertensión pulmonar secundaria. La hipertensión pulmonar y la disfunción derecha imponen, como sabemos, peor pronóstico a los pacientes con falla ventricular izquierda. (10) Ahora bien, otros vasodilatadores como el bosentán y el epoprostenol, por diferentes razones, no han demostrado utilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar secundaria. (11, 12)

## EL VALOR DE LA CAMINATA DE 6 MINUTOS

La determinación del  $VO_{2\text{máx}}$  en prueba cardiopulmonar se ha considerado tradicionalmente como la prueba de esfuerzo preferible en insuficiencia cardíaca por su reproducibilidad y su valor pronóstico reconocidos. (13) Frente a ella, la caminata de 6 minutos emerge como una alternativa más sencilla y económica, con fuerte relación inversa con la presión pulmonar y directa con la función ventricular derecha. (14) Ya en el estudio SOLVD la distancia recorrida en 6 minutos demostró ser un fuerte predictor de mortalidad. (15) Una revisión sistemática de la bibliografía confirma su poder discriminativo y su relación con la determinación de consumo de  $O_2$  máximo, fundamentalmente cuando la distancia recorrida es menor de 490 metros. (16) En una población con compromiso

<sup>MTSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Jefe de la Sección Insuficiencia Cardíaca - Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

grave puede ser entendida como una prueba máxima, ya que el consumo de  $O_2$  no es diferente del logrado en una prueba cardiopulmonar. (17) Si bien puede plantearse que en una segunda prueba realizada a poco de la primera podría haber un “efecto de aprendizaje”, no supera el 10% de la distancia recorrida en la basal. (18)

En otra revisión sistemática de los resultados obtenidos en 47 ensayos aleatorizados con diversas drogas se observó una mejoría significativa de la caminata, fundamentalmente en los que incluyeron pacientes más graves. El incremento de la distancia recorrida ha variado según la población considerada, la edad, la gravedad del cuadro y el agente empleado. La mayor parte de los estudios con las drogas citadas no evidenciaron mejoría de la capacidad funcional, pero 5 de los 7 que mostraron mejoría sintomática también evidenciaron mejoría de la caminata. (19) Algún estudio ha demostrado que un ajuste sustancial del tratamiento habitual puede mejorar notablemente la capacidad de esfuerzo, con incremento global de 80 metros en la distancia recorrida al cabo de 2 semanas de tratamiento óptimo. (20) Cuando nos referimos específicamente al sildenafil, evaluado su efecto sobre el  $VO_{2\text{máx}}$  y caminata a 12 semanas, se ha comunicado un aumento de 1,8 ml/kg/min y 29 metros, respectivamente. (21)

### EL ESTUDIO QUE COMENTAMOS

El estudio de Curotto Grasiosi y colaboradores (22) explora la capacidad del sildenafil respecto de placebo para mejorar en forma aguda la capacidad de esfuerzo. La suya es una población claramente enferma: dos tercios de los pacientes se encuentran en CF III (dato corroborado por la baja distancia recorrida en la caminata basal, inferior en promedio a los 240 metros en ambas ramas) y la fracción de eyección media es del 26,5%. Es de resaltar la alta tasa de utilización de antagonistas neurohormonales. Al igual que en otros estudios ya citados, se emplea una dosis de sildenafil de 50 mg. A diferencia de otros que hicieron mediciones hemodinámicas o prueba cardiopulmonar, se usa la prueba de la caminata de 6 minutos para determinar la capacidad funcional antes y después de la intervención. Los resultados son notables: un incremento inferior al 5% de la distancia recorrida en la rama placebo, más del 40% en la rama con sildenafil. Los resultados de este ensayo, realizado en nuestro medio, confirman entonces la evidencia de ensayos previos. El monto de mejoría en la capacidad de esfuerzo impresiona superior al de otros estudios, tal vez por tratarse de pacientes más graves y por lo tanto con mayor posibilidad de mejorar.

Podemos sí extrañar algunas determinaciones que hubieran podido arrojar más luz sobre los resultados. La evaluación de la función ventricular derecha y de las presiones pulmonares hubiera permitido completar la caracterización clínica de los pacientes inclui-

dos y compararlos con los de otras publicaciones. En el mismo sentido hubiera operado conocer la prevalencia y la gravedad de la insuficiencia mitral, que suponemos de significación por la población considerada. Describir los cambios en la circulación pulmonar y en el monto de insuficiencia mitral junto con las modificaciones en la tensión arterial como expresión de vasodilatación periférica podría contribuir a explicar la mejoría significativa en la capacidad funcional en general dentro de los tratados, e incluso a encontrar dentro de los tratados razones para diferenciar respondedores de no respondedores, o diferente capacidad de respuesta. Tal vez, entonces, una continuación de este estudio, con más pacientes y una evaluación más exhaustiva sirva para profundizar, por parte de los autores, la huella que ya han trazado. En el mismo sentido podría operar una determinación de BNP o de NT proBNP como expresión de estrés parietal antes y después de la intervención.

Es claro que la evidencia de este estudio y de otros que ya hemos comentado no alcanzan aún para hacer del sildenafil o similares una indicación clara en el contexto de la insuficiencia cardíaca crónica. Otras intervenciones demostraron anteriormente mejorar la capacidad funcional, pero ser al mismo tiempo amenazantes para el pronóstico vital. (23, 24) ¿Se sostendrán los efectos de la intervención en el tiempo? ¿Representa algún riesgo a largo plazo inhibir la degradación del GMPc, como lo es en el caso del AMPc? En caso de demostrarse finalmente seguridad suficiente, ¿será una indicación universal o útil en algunos subgrupos? La puerta está abierta para que los autores de este estudio y de otros sobre el tema continúen investigando.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Movsesian M, Stehlik J, Vandeput F, Bristow MR. Phosphodiesterase inhibition in heart failure. *Heart Fail Rev* 2009;14:255-63.
2. Scott AC, Francis DP, Davies LC, Ponikowski P, Coats AJ, Piepoli MF. Contribution of skeletal muscle 'ergoreceptors' in the human leg to respiratory control in chronic heart failure. *J Physiol* 2000; 529:863-70.
3. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 2007;115: 59-66.
4. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398-403.
5. Hirata K, Adji A, Vlachopoulos C, O'Rourke MF. Effect of sildenafil on cardiac performance in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:1436-40.
6. Guazzi M, Casali M, Berti F, Rossoni G, Colonna VD, Guazzi MD. Endothelium-mediated modulation of ergoreflex and improvement in exercise ventilation by acute sildenafil in heart failure patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:336-41.
7. Behling A, Rohde LE, Colombo FC, Goldraich LA, Stein R, Clausell N. Effects of 5'-phosphodiesterase four-week long inhibition with sildenafil in patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Card Fail* 2008;14:189-97.

8. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2136-44.
9. Blum A. Treating heart failure with sildenafil. *Congest Heart Fail* 2009;15:181-5.
10. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-8.
11. Gottlieb SS. The impact of finally publishing a negative study: new conclusions about endothelin antagonists. *J Card Fail* 2005;11: 21-2.
12. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghade M, Uretsky BF, McNulty SE, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44-54.
13. Ingle L. Prognostic value and diagnostic potential of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:112-8.
14. Rostagno C, Galanti G, Comeglio M, Boddi V, Olivo G, Gastone Neri Serneri G. Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2:273-80.
15. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993;270:1702-7.
16. Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, Dibenedetto AM, Loton D, Seyler RD, et al. Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J* 2010;21:13-21.
17. Jehn M, Halle M, Schuster T, Hanssen H, Weis M, Koehler F, et al. The 6-min walk test in heart failure: is it a max or sub-maximum exercise test? *Eur J Appl Physiol* 2009;107:317-23.
18. Wu G, Sanderson B, Bittner V. The 6-minute walk test: how important is the learning effect? *Am Heart J* 2003;146:129-33.
19. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JG. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2005;26:778-93.
20. Passantino A, Lagioia R, Mastropasqua F, Scrutinio D. Short-term change in distance walked in 6 min is an indicator of outcome in patients with chronic heart failure in clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:99-105.
21. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;116:1555-62.
22. Curotto Grasiosi JL, Paragano AJ, Machado RA, Cordero DJ, Degregorio JA, Pelliza M y col. El sildenafil mejora la capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:308-314.
23. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991;325:1468-75.
24. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, La Framboise D, Remme WJ, Heinrich-Nols J, et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996;76:223-31.