

Impacto del Sildenafil Sublingual en la Hipertensión Pulmonar de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Jr., Fernando Bacal, José de Lima Oliveira Jr., Ronaldo Honorato Barros Santos, Luiz Felipe Pinho Moreira, Christiano Pereira Silva, Sandrigo Mangini, Rodrigo Moreno Dias Carneiro, Alfredo Inácio Fiorelli, Edimar Alcides Bocchi

Instituto do Coração (InCor); Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: La hipertensión pulmonar (HP) se muestra factor de mal pronóstico en el postoperatorio de trasplante cardíaco (TC) y, de esta forma, el estudio del grado de reversibilidad a vasodilatadores se vuelve obligatorio durante evaluación preoperatoria.

Objetivo: Evaluar los efectos hemodinámicos pulmonares y sistémicos del Sildenafil como droga vasodilatadora durante la prueba de reversibilidad de la HP en candidatos a trasplante cardíaco.

Métodos: Pacientes en fila para TC fueron sometidos a la medición de variables hemodinámicas sistémicas y pulmonares, antes y luego de la administración de 100mg en dosificación única y sublingual de Sildenafil, durante cateterización cardíaca derecha.

Resultados: Se evaluaron en este estudio a 14 pacientes (edad: 47 ± 12 años, el 71,4% varones) con insuficiencia cardíaca avanzada, fracción de eyección (FE) $25 \pm 7\%$, clase funcional (CF-NYHA) CF III – 6 y CF IV – 8. La administración aguda de Sildenafil se mostró eficaz en la reducción de las presiones sistólica ($62,4 \pm 12,1$ vs $51,5 \pm 9,6$ mmHg, IC=95%, $p < 0,05$) y media ($40,7 \pm 7,3$ vs $33,8 \pm 7,6$ mmHg, IC=95%, $p < 0,05$) de la arteria pulmonar. Hubo también una reducción significativa de la resistencia vascular pulmonar ($4,2 \pm 3$ vs $2,0 \pm 0,9$ uWood, IC=95%, $p < 0,05$) y sistémica ($22,9 \pm 6,8$ vs $18,6 \pm 4,1$ Wood, IC=95%, $p < 0,05$), asociada a una elevación del débito cardíaco ($3,28 \pm 0,79$ vs $4,12 \pm 1,12$ uWood, IC=95%, $p < 0,05$) sin, con todo, interferir de manera significativa en la presión arterial sistémica ($87,8 \pm 8,2$ vs $83,6 \pm 9,1$ mmHg, IC=95%, $p = 0,3$).

Conclusión: El Sildenafil sublingual resulta una alternativa eficaz y segura como droga vasodilatadora durante la prueba de reversibilidad de la HP en portadores de insuficiencia cardíaca y en fila para trasplante cardíaco. (Arq Bras Cardiol 2009;92(2):117-121)

Palabras clave: Vasodilatadores, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es, reconocidamente, un factor de mal pronóstico en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca crónica¹⁻⁵. Su presencia provoca aumento de la mortalidad en el postoperatorio precoz de trasplante cardíaco (TC) en virtud de la disfunción ventricular derecha del injerto transplantado³⁻⁹. De esta forma, todos los pacientes en evaluación preoperatoria para TC se someten rutinariamente al estudio hemodinámico del grado de HP, con el objetivo de estratificarse el riesgo de este subgrupo.

Conforme el grado de HP diagnosticado durante la cateterización cardíaca derecha, determinados pacientes se

someten a la Prueba de Reactividad Vascular, la que evalúa la reversibilidad de la HP a vasodilatadores, una vez que el pronóstico post-TC de portadores de HP reversible se asemeja a aquellos sin evidencias de hipertensión pulmonar preoperatoria⁴⁻⁹.

Tradicionalmente, el vasodilatador más comúnmente utilizado es el nitroprusiato de sodio, un vasodilatador arterial de acción rápida, bajo costo y fácil manejo, pero con una importante limitación decurrente de la hipotensión arterial que provoca^{8,10}. Esta limitación resulta particularmente relevante en estos pacientes, puesto que la presión arterial sistólica sistémica de portadores de insuficiencia cardíaca (IC) avanzada está alrededor de 90 a 100 mmHg, lo que, en diversas circunstancias, restringe la aplicabilidad del fármaco o hasta la realización de la prueba de reactividad vascular pulmonar.

El Sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5), utilizado habitualmente en el tratamiento de la

Correspondencia: Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior •
Rua 5 – A, 93 / 203 – Setor Aeroporto – 74075-210 – Goiânia, GO - Brasil
E-mail: affreitasjr@cardiol.br
Artículo recibido el 15/01/08; revisado recibido el 19/05/08;
aceptado el 09/06/08.

disfunción eréctil. En la última década, diversos estudios han demostrado beneficios del Sildenafil en el manejo terapéutico de la HP idiopática o asociada a enfermedades del tejido conjuntivo sin, con esto, provocar efectos sistémicos adversos^{11,12}. En algunos trabajos, ya se demostraron los beneficios del uso crónico del Sildenafil en pacientes con IC, sea en la reducción de la hipertensión pulmonar, sea en la mejoría de la capacidad física^{1,13-16}.

En este estudio, analizaremos la responsividad vascular pulmonar y sistémica a la administración aguda de Sildenafil en portadores de insuficiencia cardiaca e hipertensión pulmonar que se encuentran en fila para trasplante cardiaco.

Métodos

El Comité de Ética en Investigación del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de USP aprobó previamente este estudio. Todos los pacientes seleccionados aceptaron participar del trabajo a través del Formulario de Consentimiento Informado.

Pacientes

Se asignaron a los pacientes de este estudio de forma secuencial a partir del ambulatorio de insuficiencia cardiaca y trasplante del Instituto do Coração (InCor) de São Paulo. Todos ellos eran portadores de insuficiencia cardiaca en fase avanzada y con indicación formal para TC, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón⁴ (ISHLT), así como de la Directriz de la Sociedad Brasileña de Cardiología para Trasplante Cardiaco¹⁷, a pesar de la terapéutica estándar optimizada para IC crónica.

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a pacientes con IC descompensada, inestabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica < 90mmHg o en uso de drogas endovenosas vasoactivas), cardiomiopatía dilatada asociada a shunts arteriovenosos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tromboembolismo pulmonar, portadores de fibrilación atrial y, por último, aquellos con historia de uso previo de Sildenafil, fenfluramina y nitratos en las últimas 24 horas.

Variables hemodinámicas

En la prueba de reactividad vascular pulmonar, durante la cateterización cardiaca derecha, se evaluaron las siguientes variables hemodinámicas: presión sistólica y media de la arteria pulmonar (PAPS y PAPM), presión capilar pulmonar media (PCPM), gradiente transpulmonar medio (GTPm), débito cardiaco (DC), resistencia vascular pulmonar y sistémica (RVP y RVS) y, también, presión arterial sistémica media (PASM).

Diseño del estudio

Los pacientes seleccionados para el estudio fueron sometidos a cateterización cardiaca derecha con medición de las variables pulmonares y sistémicas. Enseguida, se administró

Sildenafil a todos los pacientes, en dosificación única de 100mg vía sublingual y, posteriormente, tras un intervalo de 60 minutos, nueva aferición de las variables hemodinámicas.

El intervalo de 60 minutos equivale al tiempo de mayor biodisponibilidad de la droga y, por ello, se consideró como *tiempo óptimo* para evaluación de su efecto¹⁸.

Análisis estadístico

Se compararon los datos hemodinámicos en dos tiempos, antes y después de la administración del fármaco. Se procedió el análisis estadístico de estos datos a través de la prueba t de Student, con intervalo de confianza del 95%.

Resultados

La muestra estaba compuesta por 14 pacientes con edad promedio de 47 ± 12 años, la mayoría (71,4%) del sexo masculino. Todos se revelaron portadores de historia de insuficiencia cardiaca superior a 12 meses y en fase avanzada (FE: $25 \pm 7\%$, CF III – 6 y CF IV – 8, NYHA), además de presentar hipertensión pulmonar (promedio de la PSAP: $62,4 \pm 12,1$ mmHg). Las etiologías de las cardiomiopatías se distribuyeron de esta forma: isquémica (4), chagásica (3), idiopática (3), hipertensiva (2) y periparto (2). Ninguno de los pacientes presentaba el cuadro de descompensación cardiaca o estaba en uso de drogas endovenosas vasoactivas, nitratos, fenfluramina e inhibidores de la PDE-5. Las características basales de la población estudiada están presentadas en la Tabla 1.

La administración aguda de Sildenafil se mostró eficaz en la reducción de las presiones sistólica ($62,4 \pm 12,1$ vs $51,5 \pm$

Tabla 1 – Características basales de la población estudiada

Variables	
Pacientes (n)	14
Edad promedio (años)	47 ± 12
Sexo (M / F)	10 / 4
Clase Funcional (NYHA)	
III	6
IV	8
Fracción de Eyección (%)	25 ± 7
PAPS (mmHg)	62.4 ± 12.1
PAPM (mmHg)	40.7 ± 7.3
RVP (uWood)	4.2 ± 3
RVS (uWood)	22.9 ± 6.8
PCPM (mmHg)	27 ± 6.9
GCp (L/min.m ²)	3.28 ± 0.79
PAM	87.8 ± 8.2

PSAP – Presión Arterial Pulmonar Sistólica; PAPM – Presión Arterial Pulmonar Media; RVP – Resistencia Vascular Pulmonar; RVS – Resistencia Vascular Sistémica; PCPM – Presión Capilar Pulmonar Media; GCp – Gasto Cardiaco Promedio; PAM – Presión Arterial Media.

9,6 mmHg, IC=95%, $p < 0,05$) y media ($40,7 \pm 7,3$ vs $33,8 \pm 7,6$ mmHg, IC=95%, $p < 0,05$) de la arteria pulmonar (Figura 1). Sin embargo, no se observó este efecto hemodinámico sobre la presión capilar pulmonar media ($27 \pm 6,9$ vs $25,6 \pm 8,2$ mmHg, IC=95%, $p = 0,3$).

Otro hallazgo fue la influencia del Sildenafil en la reducción expresiva de la resistencia vascular pulmonar ($4,2 \pm 3$ vs $2,0 \pm 0,9$ uWood, IC=95%, $p < 0,05$) y sistémica ($22,9 \pm 6,8$ vs $18,6 \pm 4,1$ Wood, IC=95%, $p < 0,05$) (Figura 2) sin, con todo, interferir de manera significativa en la presión arterial sistémica ($87,8 \pm 8,2$ vs $83,6 \pm 9,1$ mmHg, IC=95%, $p = 0,3$) (Figura 3).

Además de los efectos sobre la circulación pulmonar y la mínima interferencia en la presión arterial sistémica, se observó también un aumento significativo del gasto cardiaco ($3,28 \pm 0,79$ vs $4,12 \pm 1,12$ uWood, IC=95%, $p < 0,05$) (Figura 4), probablemente en virtud de la reducción de la resistencia vascular sistémica.

Discusión

La elección del vasodilatador durante la prueba de

reactividad vascular pulmonar resulta esencial para la estratificación de riesgo pretransplante cardiaco. El nitroprusiato de sodio ha sido la droga comúnmente utilizada en diversos centros especializados tanto por la facilidad de adquisición y su corta vida promedio, como por su administración endovenosa. No obstante, la hipotensión arterial sistémica se ha convertido en un importante factor limitador para su mayor aplicabilidad. Este efecto colateral se vuelve específicamente relevante en pacientes portadores de insuficiencia cardiaca en fase avanzada, para quienes el arsenal terapéutico optimizado mantiene una presión sanguínea sistólica alrededor de 90 a 100 mmHg. De esta forma, el empleo de dosificaciones elevadas de nitroprusiato de sodio –con la finalidad de alcanzar un nivel de presión pulmonar aceptable para el TC– queda imposibilitado en virtud del riesgo de descompensación cardiaca. En nuestra experiencia, cerca del 18% de pacientes con HP y en preoperatorio de TC no se someten a la prueba de reactividad vascular con nitroprusiato de sodio debido a una presión sanguínea límite.

En este aspecto, la aplicabilidad del Sildenafil en el manejo terapéutico de la HP, fundamentada en la vasodilatación específica de la circulación pulmonar, podría configurarse una

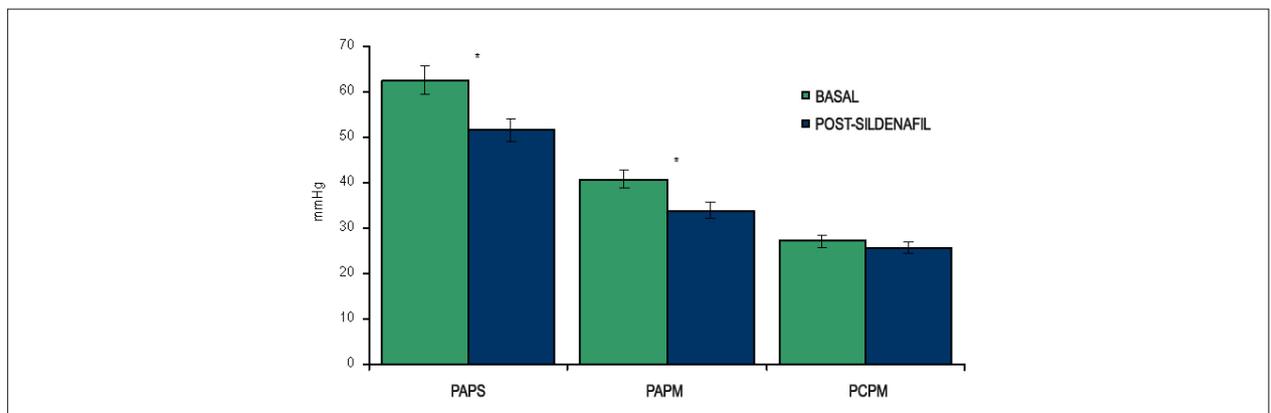


Figura 1 - Efecto hemodinámico del Sildenafil en la PAPS, PAMP y PCPM. * $p < 0,05$.

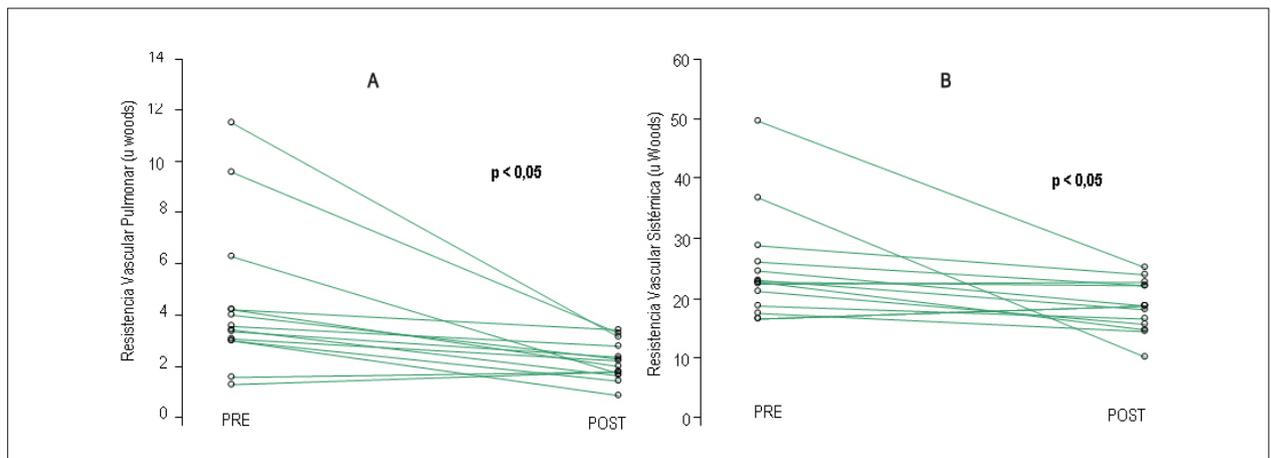


Figura 2 - Reducción de la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP) (A) y Resistencia Vascular Sistémica (RVS) (B) en 14 pacientes portadores de insuficiencia cardiaca crónica, antes y luego de administración de Sildenafil.

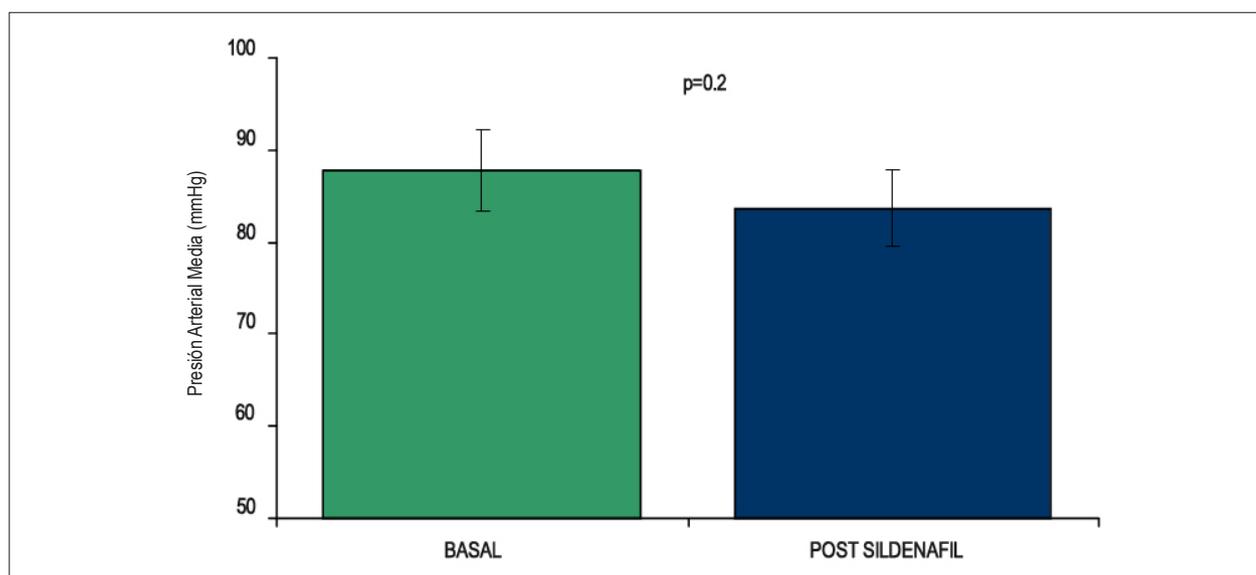


Figura 3 - Presión arterial media antes y luego de la administración de Sildenafil.

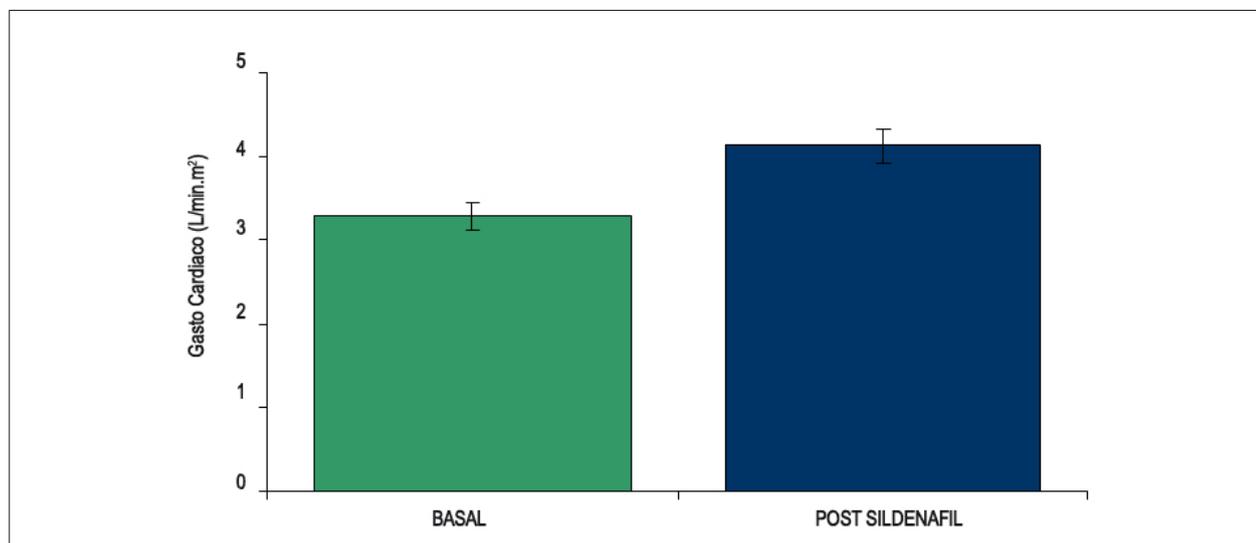


Figura 4 - Elevación del gasto cardiaco después de la administración aguda de Sildenafil ($p < 0,05$).

alternativa eficaz a la prueba de reactividad vascular sin, con todo, provocar efectos sistémicos indeseables.

Pese a la muestra poblacional reducida y la ausencia de un grupo control, este estudio pudo determinar la eficacia de la administración aguda de Sildenafil en la reducción de la HP de pacientes con insuficiencia cardiaca. Paralelamente a los beneficios relacionados a la circulación pulmonar, se observaron también repercusiones sistémicas positivas, tales como el incremento del débito cardiaco sin interferencias significativas en la presión sistémica.

Al principio, estábamos inseguros respecto a la administración del Sildenafil por vía oral, en función de la posibilidad de efectos colaterales importantes, ya que no disponíamos de recursos para reversión del cuadro. En este

contexto, la utilidad del nitroprusiato de sodio resultaría más ventajosa, pero no fue lo que observamos. Todos los 14 pacientes que recibieron 100 mg de Sildenafil no presentaron hipotensión arterial u otros efectos colaterales significativos, hecho que demuestra la seguridad de la administración del fármaco por vía oral aliada a una mayor eficiencia hemodinámica pulmonar y sistémica.

Estos hallazgos pueden contribuir a la utilización del Sildenafil tanto en la reducción de la HP durante la evaluación preoperatoria de TC, así como también en el manejo de la HP y la disfunción ventricular derecha del injerto transplantado. Podemos observar que sus beneficios hemodinámicos y la seguridad de administración son hallazgos relevantes ante nuestra realidad.

Conclusión

El Sildenafil resulta una alternativa eficaz y segura en el manejo agudo de la hipertensión pulmonar de pacientes con insuficiencia cardiaca durante la prueba de reactividad vascular pulmonar. Sus beneficios hemodinámicos pulmonares se obtuvieron sin repercusiones sistémicas significativas, tales como la hipotensión arterial. Estos hallazgos pueden contribuir al empleo del Sildenafil en el control de la HP en el postoperatorio de trasplante cardiaco, aunque otros estudios se revelan necesarios para definirse su aplicabilidad.

Referencias

1. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2003; 108: 2066-9.
2. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "work in progress." *Circulation*. 2000; 102: 2781-91.
3. Gómez-Sánchez MA, Calzada CS, Subiass PE, Jiménez JFD, Salvador ML, González AA, et al. Pilot assessment of the response of several pulmonary hemodynamic variables to sublingual sildenafil in candidates for heart transplantation. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6 (5): 615-7.
4. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25 (9): 1024-42.
5. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19: 48-54.
6. Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA, Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; 114: 627-34.
7. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report—2000. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19: 909-31.
8. Goland S, Czer LSC, Kass RM, De Robertis MA, Mirocha J, Coleman B, et al. Pre-existing pulmonary hypertension in patients with end-stage heart failure: impact on clinical outcome and hemodynamic follow-up after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 26 (4): 312-8.
9. Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, Welp H, Drees G, Schmid C, et al. Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: to transplant or not to transplant. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 1770-3.
10. Kieler-Jensen N, Lundin S, Ricksten SE. Vasodilator therapy after heart transplantation: effects of inhaled nitric oxide and intravenous prostacyclin, prostaglandin E1, and sodium nitroprusside. *J Heart Lung Transplant*. 1995; 14 (3): 436-43.
11. Mikhail GW, Prasad SK, Li W, Rogers P, Chester AH, Bayne S, et al. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and mid term effects. *Eur Heart J*. 2004; 25: 431-6.
12. Jackson G. Hemodynamic and exercise effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (Suppl): 32M-36M.
13. Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A, Bacal F, Bellotti G, Ramires JAF. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation*. 2002; 106: 1097-103.
14. Fox KM, Thadani U, Ma PS, Nash SD, Keating Z, Czorniak MA, et al. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2003; 24: 2206-12.
15. 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.
16. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, Ginns LC, Dec GW, Zapol WM, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 677-80.
17. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 1999; 73 (supl 5): 1-57.
18. 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 (10): 1436-40.

Potencial Conflicto de intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de doctorado de Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior, por la Facultad de Medicina de USP.