

Artículo Original de Investigación

Evaluación ecocardiográfica de la efectividad del sildenafil en insuficiencia cardiaca e hipertensión pulmonar

Echocardiographic assessment of sildenafil's effectiveness in heart failure and pulmonary hypertension

José E. Fernández Mesa, José A. Afonso de León, Alexander Torres Hernández.

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Faustino Pérez", Matanzas, Cuba

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 3 de Enero de 2023

Aceptado después de revisión
el 15 de Febrero de 2023

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca,
hipertensión pulmonar,
ecocardiografía, sildenafil

Keywords:

Heart failure,
pulmonary hypertension,
echocardiography,
sildenafil.

RESUMEN

Introducción: la ecocardiografía es un medio diagnóstico clave para detectar hipertensión pulmonar en la insuficiencia cardíaca. El sildenafil se indica en este escenario, sin embargo aún su impacto es incierto.

Objetivos: evaluar mediante ecocardiografía la efectividad del sildenafil en pacientes con insuficiencia cardiaca de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida e hipertensión pulmonar.

Material y métodos: se realizó un estudio de evaluación terapéutica, donde se incluyeron 27 pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca y FEVI \leq 40%, que presentaron signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar, quedando divididos en dos grupos, uno con adherencia al medicamento(n=20) y otro sin adherencia(n=7). Se analizaron variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas. Se evaluaron las variables ecocardiográficas de hemodinamia pulmonar al momento de indicar el sildenafil y doce semanas después, se mantuvo un seguimiento para buscar la ocurrencia de eventos adversos cardiovasculares. Se efectuó un análisis multivariable y una curva de supervivencia de Kaplan-Meier. El nivel de significación estadística fue de $p<0,05$.

Resultados: se evidenció una mejoría de las presiones pulmonares en el ecocardiograma posterior al uso de sildenafil en el grupo de pacientes que tuvo adherencia al fármaco con relación a los que no, presión sistólica 41,25 \pm 13,94 vs 61,57 \pm 12,08 mmHg, $p=0,002$; presión media 29,42 \pm 7,36 vs 40,00 \pm 4,04 mmHg, $p=0,001$; presión diastólica 16,90 \pm 5,04 vs 28,43 \pm 6,32 mmHg, $p=0,0001$. La supervivencia libre de eventos adversos fue mayor en el grupo que tuvo adherencia al fármaco HR=0,002; $p=0,002$.

Conclusiones: El sildenafil fue efectivo en mejorar el perfil hemodinámico, y los que tuvieron adherencia al mismo presentaron mayor supervivencia.

Echocardiographic assessment of sildenafil's effectiveness in heart failure and pulmonary hypertension

ABSTRACT

Introduction: Echocardiography is a key diagnostic tool for detecting pulmonary hypertension in heart failure. Sildenafil is indicated in this context; however, its impact is still uncertain. Objectives: To evaluate the effectiveness of sildenafil in patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), heart failure and pulmonary hypertension by echocardiography.

Methods: A therapeutic evaluation study was performed in 27 patients with symptoms of heart failure and LVEF \leq 40%, who had echocardiographic signs of pulmonary hypertension. Out of the 27 patients, 20 had adherence to the drug and 7 did not; these two groups were analyzed by clinical, laboratory and echocardiographic variables. The echocardiographic variables of pulmonary hemodynamics were evaluated at the time of indicating sildenafil and twelve weeks later. Follow-up was performed to look for the occurrence of cardiovascular adverse events. A multivariate analysis and a Kaplan-Meier survival curve were performed. The statistical significance level was $p<0.05$.

Results: an improvement in pulmonary pressures was evident in echocardiogram after the use of sildenafil in the group of patients who adhered to the drug compared to those who did not, systolic pressure 41.25 \pm 13.94 vs 61.57 \pm 12.08 mmHg, $p=0.002$; mean pressure 29.42 \pm 7.36 vs

40.00±4.04 mmHg, p=0.001; diastolic pressure 16.90±5.04 vs 28.43±6.32 mmHg, p=0.0001. Adverse event-free survival was higher in the group that adhered to the drug HR=0.002; p=0.002.

Conclusions: Sildenafil was effective in improving the hemodynamic profile, and those who adhered to it had better survival.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) tiene proporciones epidémicas y afecta la sobrevida independientemente a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)^{1,2,3}. Hay gran interés en IC con FEVI conservada e hipertensión pulmonar (HP), un 36 a 80% puede presentarla. En IC con FEVI reducida la HP prevalece un 40 a 75%, en ambos fenotipos ensombrece el pronóstico^{4,5}. La estrategia terapéutica para la HP en IC es optimizar la enfermedad subyacente^{6,7}. Los fármacos probados en la HP precapilar no se recomiendan. Sin embargo el sildenafil muestra resultados alentadores en IC con FEVI reducida e HP postcapilar combinada (CpcPH), sin que exista evidencia de impacto en supervivencia^{7,8,9,10,11,12}. El cateterismo derecho es la prueba de oro para diagnosticar HP, no obstante la ecocardiografía se emplea en este escenario^{6,7,13,14,15}.

Determinar si aparece CpcPH es crucial ya que el pronóstico es peor. Una resistencia vascular pulmonar superior a 2 U/Wood define un componente precapilar asociado⁷. Con estos elementos surge la problemática de si añadir sildenafil en la IC con FEVI reducida, que a pesar de tratamiento óptimo mantengan signos de alta probabilidad por ecocardiografía de CpcPH, pudiera ser efectivo. Bajo estos argumentos se decidió realizar una investigación con los objetivos de evaluar mediante ecocardiografía la efectividad del sildenafil en pacientes con IC y fenotipo de FEVI reducida e HP asociada, así como estimar la supervivencia libre de eventos adversos e identificar las variables ecocardiográficas que se asociaron a una mejor evolución.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio longitudinal prospectivo, analítico y de evaluación terapéutica; que se realizó entre los años 2018 a 2022, en pacientes procedentes de la consulta de falla cardiaca del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Faustino Pérez".

Población de estudio

Pacientes con IC avanzada y fenotipo específico de FEVI ≤ 40%. En todos se indicó, salvo contraindicaciones absolutas, tratamiento farmacológico con betabloqueadores (carvedilol), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (enalapril) o antagonistas de los receptores de angiotensina 2 (losartan), y antagonistas de los mineralocorticoides (espironolactona) a dosis máximas tolerables. Así como diuréticos de asa (furosemida) para intentar llevar al peso seco. Los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (ISLGT2) y los inhibidores de la neprilina-angiotensina (ARNI) no fueron indicados por no tener acceso a los mismos.

El universo estuvo conformado por todos los pacientes anteriores que cumplieron los criterios de inclusión, luego de aplicarles los de exclusión. Se trabajó con todo el universo.

Criterios de inclusión

Pacientes que luego de 12 semanas de seguimiento con tratamiento óptimo estándar se mantenían sintomáticos y congestivos. En los mismos se hallaron las siguientes variables por ecocardiografía:

- FEVI < 40%.
- Presión media pulmonar > 35 mmHg.
- Velocidad de regurgitación tricuspídea > 3,4 m/s.
- Resistencia vascular pulmonar > 2 U/Wood.

Criterios de exclusión

- Presencia de valvulopatía moderada o severa.
- Gestantes.
- Cardiopatía congénita con cortocircuitos.
- Evento coronario agudo en el año previo.
- Pacientes aceptados para resincronización cardiaca.

Selección de las variables

Demográficas y clínicas: edad, sexo biológico, índice de masa corporal (IMC), color de la piel, hábito de fumar, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, clase funcional. Electrocardiográficas: ritmo, frecuencia. Laboratorio: Hemoglobina, creatinina, filtrado glomerular, ácido úrico. Tratamiento específico para IC: uso de betabloqueador, uso de inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonista de receptores de angiotensina (ARA), uso de espironolactona.

Adherencia al sildenafil: se consideró cuando los pacientes pudieron mantener un tratamiento estable a la dosis indicada al menos el 90% del tiempo entre el ecocardiograma inicial y el evolutivo.

Variables del ecocardiograma: FEVI por el método de Simpson. Excursión sistólica en plano del anillo tricuspídeo en modo M (TAPSE). Onda S: por doppler tisular en anillo lateral tricuspídeo (S ALT). Velocidad de regurgitación tricuspídea (Vel RT). Gradiente ventrículo derecho-aurícula derecha (VD/AD). Presión sistólica en la arteria pulmonar (PSTAP): calculada por la fórmula $4 \times (V_{\text{máx}} \text{Vel RT})^2 + \text{Presión en aurícula derecha (PAD)}$. Presión media en la arteria pulmonar (PMTAP): calculada por la fórmula $79 - 0,45 \times (\text{Tiempo de aceleración pulmonar en ms})$. Presión diastólica en la arteria pulmonar (PDTAP): calculada por la fórmula $4 \times (\text{Velocidad máxima de insuficiencia pulmonar m/s})^2 +$

PAD. Resistencia vascular pulmonar (RVP): calculada por la fórmula (Velocidad máxima de insuficiencia tricuspídea en m/s) / (IVT del tracto de salida del ventrículo derecho) \times 10 + 0,16. PAD: se calculó mediante diámetro y colapso de vena cava inferior (VCI), menor de 15 mm y colapso más de 50%, PAD=3 mmHg; entre 15 y 21 mm con colapso más de 50%, PAD=8mmHg; entre 15 y 21 mm con colapso menor de 50%, PAD=12 mmHg; mayor de 15 mm y colapso menor de 50%, PAD=15 mmHg; diámetro mayor de 21 mm colapso menor de 50%, PAD= 20 mmHg. Variación porcentual de la presión sistólica en arteria pulmonar: mediante la fórmula $(PSTAP_1 - PSTAP_2) / PSTAP_1 \times 100$. Variación porcentual de la presión media en arteria pulmonar: mediante la fórmula $(PMTAP_1 - PMTAP_2) / PMTAP_1 \times 100$. Variación de la presión diastólica en arteria pulmonar: mediante la fórmula $(PDTAP_1 - PDTAP_2) / PDTAP_1 \times 100$.

Realización de los ecocardiogramas

Todas estas variables se midieron en dos momentos, a excepción de la variabilidad porcentual de las presiones pulmonares, antes de la indicación del sildenafil y doce semanas después. El ecocardiograma se realizó en laboratorio de ecocardiografía de la institución, por personal entrenado, en equipo Phillips EPIQ 5, siempre el mismo observador. Se tuvo en cuenta la frecuencia cardiaca fuera menor de 100 latidos por minuto, así como la tensión arterial que debía estar por debajo de 140/90 mmHg, se respetó en todo momento la privacidad del paciente, y se creó un clima de tranquilidad para la realización de ambos estudios.

Medicación con sildenafil

El fármaco fue indicado en todos los pacientes que cumplieron los criterios para entrar al estudio. El mismo se añadió al tratamiento convencional individualizado, la dosis fue de 25 mg cada 8 horas, y se entregó de manera gratuita por la institución. Durante el tiempo que medió entre los dos ecocardiogramas se valoró la adherencia al mismo, a través de la consulta especializada.

Variable dependiente: supervivencia libre de eventos adversos.

Variable independiente: efectividad del sildenafil en pacientes con IC e HP.

✓ Efectividad del sildenafil: se definió como la capacidad del medicamento de disminuir la presión en el árbol vascular pulmonar mediante evaluación por ecocardiografía, y que esta reducción se asociara a una mejor supervivencia libre de eventos adversos.

Indicadores para medir la variable:

- Presión sistólica, media y diastólica en la arteria pulmonar.
- Presencia de eventos adversos en el seguimiento.

Una vez que el paciente entró en el estudio se llevó un seguimiento a través de la consulta especializada. El mismo comenzó desde el momento que se indicaba el sildenafil hasta la ocurrencia del evento de interés, con un máximo

de 36 meses en el caso que no ocurriera. Se buscaron los siguientes eventos adversos:

- Muerte de causa cardiaca: cuando falleció durante el seguimiento por una causa cardiovascular.
- Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE): cuando se reportó algunos de los siguientes eventos: **1- arritmias graves:** entiéndase estas como aquellas que llevaron una conducta de cardioversión eléctrica de emergencia. **2- Síndrome de bajo gasto cardiaco:** fallo cardiaco que necesitó apoyo de aminas por más de 12 horas. **3- Edema agudo pulmonar:** disnea súbita, con crepitantes en marea montante y que necesitó manejo en emergencias. **4- Muerte cardiaca:** fallezca por causa cardiaca.

Procedimientos y recolección de la información

Los pacientes se evaluaron en la consulta de falla cardiaca donde se almacenaron las variables en un modelo de recolección. Se creó una base de datos en SPSS versión 20.0. A todos los enfermos se les indicó sildenafil a razón de 75 mg diarios previa realización de ecocardiograma, el cual se repitió a las doce semanas. A su vez, según la adherencia o no al medicamento durante este tiempo, por los criterios definidos, los mismos se dividieron en dos subgrupos. Se efectuó un seguimiento a cada enfermo en busca de los eventos adversos de interés.

Procesamiento estadístico

Para el procesamiento los pacientes se dividieron en subgrupos según adherencia o no al sildenafil, y la ocurrencia o no de eventos en el seguimiento. Las variables cualitativas, se expresaron en frecuencias absolutas y relativas, y se les aplicó la prueba de Chi Cuadrado o test de Fisher; las variables cuantitativas en media \pm desviación estándar y se procesaron usando el t-student independiente, t student pareado, la U de Mann Whitney y Anova, según su distribución por el test de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, para conocer las variables predictoras de eventos adversos mayores, se hizo un análisis multivariado con la regresión de Cox, donde se incluyeron aquellas con significación estadística de $p < 0,05$ en el procesamiento univariado. Para concluir se efectuó una curva de supervivencia de Kaplan-Meier de cada subgrupo estudiado, según la adherencia al fármaco, y se contrastaron por el Log-Rank test; así como un diagrama de caja que relacionó las variables ecocardiográficas (variación de presión sistólica, media y diastólica) con la adherencia al fármaco y los eventos adversos mayores simultáneamente.

Aspectos éticos

Desde el punto de vista ético resultó factible estudiar este fenómeno. Se dispuso de los recursos humanos necesarios para esta investigación. Se trabajó directamente sobre la fuente primaria para la obtención de los datos por lo que se realizó consentimiento informado. Se aprobó por el comité de ética de la institución.

TABLA 1.

Características basales de la población.

Variables*	Total (N=27)	Con adherencia al sildenafil (n=20)	Sin adherencia al sildenafil (n=7)	Valor de P
Edad (años)	57,56 ± 14,92	55,65 ± 15,29	63 ± 13,32	0,27
Sexo femenino n (%)	9 (33,3)	7 (35,0)	2 (28,6)	0,75
IMC (Kg/m ²) †	23,70 ± 1,39	23,62 ± 4,04	23,96 ± 6,79	0,87
Color de piel blanca n (%)	16 (59,3)	12 (60,0)	4 (57,1)	0,98
Fumador n (%)	12 (44,4)	8 (40,0)	4 (57,1)	0,43
Diabetes Mellitus n (%)	8 (29,6)	6 (30,0)	2 (28,6)	0,94
Hipertensión arterial n (%)	15 (55,6)	10 (50,0)	5 (71,4)	0,32
EPOC n (%) §	3 (11,1)	2 (10,0)	1 (14,3)	0,75
Cardiopatía isquémica n (%)	9 (33,3)	6 (30,0)	3 (42,9)	0,53
Insuficiencia renal n (%)	6 (22,2)	5 (25,0)	1 (14,3)	0,55
Clase funcional III/IV n (%)	21 (77,8)	14 (70)	7 (100)	0,11
Ritmo sinusal n (%)	22 (81,5)	17 (85)	5 (71,4)	0,42
Hemoglobina (g/L)	12,06 ± 1,39	12,10 ± 1,32	11,97 ± 1,68	0,83
Creatinina (µmol/L)	134,19±101,57	143,70±115,24	107,00±38,58	0,71
Filtrado Glomerular (ml/min)	65,56 ± 29,14	63,9 ± 31,24	70,31 ± 23,54	0,62
Ácido úrico (mmol/L)	412,26±156,39	402,80±141,91	439,29±202,63	0,61
Beta bloqueadores n (%)	24 (88,9)	18 (90,0)	6 (85,7)	0,75
IECA/ARA n (%) 2‡	20 (74,1)	16 (80)	4 (57,1)	0,23
Espironolactona n (%)	18 (66,7)	15 (75)	3 (42,9)	0,12

* Valores expresados en media ± desviación estándar o número (%). † Índice de masa corporal, § Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ‡ Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2 o antagonistas de receptores de angiotensina 2.

TABLA 2.

Características de la población según ecocardiogramas

Variables*	Ecocardiograma antes del sildenafil	Ecocardiograma 12 semanas post sildenafil	Valor de P
FEVI (%) †	27,28 ± 6,32	36,66 ± 11,46	0,02
TAPSE (mm) ¥	14,59 ± 2,92	18,03 ± 4,84	0,04
Onda S (cm/s) £	8,75 ± 2,37	10,72 ± 2,65	0,02
Vel RT (m/s) **	3,77 ± 0,33	2,60 ± 0,76	0,31
VD/AD (mmHg) ††	56,56 ± 8,79	36,96 ± 12,49	0,21
PSTAP (mmHg) ††	69,85 ± 8,64	46,52 ± 16,06	0,51
PMTAP (mmHg) ¥¥	44,17 ± 4,26	32,16 ± 8,10	0,11
PDTAP (mmHg) ££	29,70 ± 7,27	19,89 ± 7,37	0,001
RVP (U/Wood) ***	3,58 ± 0,70	2,29 ± 0,73	0,12
PAD (mmHg) †††	13,63 ± 5,42	8,81 ± 4,23	0,64

* Valores expresados en media ± desviación estándar. † Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ¥ Excursión sistólica en el plano del anillo tricuspídeo, £ Onda S anillo lateral tricuspídeo, ** V elocidad de regurgitación tricuspídea, †† Gradiente ventrículo derecho-aurícula derecha, †† Presión sistólica en la arteria pulmonar, ¥¥ Presión media en la arteria pulmonar, ££ Presión diastólica en la arteria pulmonar, *** Resistencia vascular pulmonar, ††† Presión en aurícula derecha.

RESULTADOS

Un total de 27 pacientes fueron incluidos en el estudio luego de aplicarse las pautas de inclusión y exclusión, de los cuales 20 tuvieron adherencia al sildenafil. En 7 enfermos no se logró el criterio de adherencia propuesto por los autores, en 5 de ellos se suspendió por hipotensión en los

primeros 15 días. Con relación a las características basales de estos dos subgrupos no existieron diferencias significativas, por lo cual puede afirmarse que fueron homogéneos, tal como puede observarse en la *tabla 1*.

Durante el seguimiento, que fue de tres años, 10 pacientes fallecieron por etiología cardiovascular, no hubo fallecidos de causa no cardíaca, para una supervivencia del 62%. Con relación a los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) se presentaron en 11 enfermos durante ese período, para una supervivencia general libre de MACE del 59%.

El ecocardiograma tras doce semanas con sildenafil informó de manera general una mejoría de la FEVI y de la función ventricular derecha, en cuanto al perfil hemodinámico pulmonar solo mostró una reducción estadísticamente significativa la presión diastólica pulmonar, así lo expone la *tabla 2*.

Con relación al ecocardiograma antes de indicar el sildenafil no existieron diferencias en cuanto a las variables de hemodinamia pulmonar, ni a la función sistólica derecha, con respecto a los pacientes que tuvieron adherencia al fármaco y los que no. Sin embargo en el ecocardiograma de las doce semanas posteriores a la indicación del fármaco tanto el perfil hemodinámico pulmonar como la función ventricular derecha presentaron mejoría en los que mantuvieron adherencia, así lo mostró la *tabla 3*.

Ninguna de las variables ecocardiográficas que se evaluaron mostró diferencias estadísticas en el ecocardiograma inicial según la ocurrencia de MACE, por lo que se distri-

TABLA 3.

Variables ecocardiográficas según adherencia al tratamiento con sildenafil.

Variables*	Ecocardiograma antes del sildenafil			Ecocardiograma 12 semanas post sildenafil		
	Con adherencia (n=20)	Sin adherencia (n=7)	Valor de P	Con adherencia (n=20)	Sin adherencia (n=7)	Valor de P
FEVI (% promedio + DE)†	29,65±5,99	22,06±3,10	0,001	41,20±9,58	23,71±3,77	0,0001
TAPSE (mm)¥	14,70±2,99	14,29±2,92	0,75	19,75±3,76	13,14±4,37	0,001
Onda S (cm/s)£	8,50±1,75	9,47±3,72	0,53	11,43±2,27	8,70±2,79	0,01
Vel RT (m/s)**	3,79±0,34	3,72±0,32	0,66	2,39±0,74	3,21±0,44	0,01
VD/AD (mmHg)††	56,25±8,69	57,43±9,74	0,76	33,35±11,37	47,29±9,96	0,008
PSTAP (mmHg)‡‡	68,50±8,45	73,71±8,59	0,17	41,25±13,94	61,57±12,08	0,002
PMTAP (mmHg)¥¥	24,38±7,61	23,42±8,44	0,24	29,42±7,36	40,00±4,04	0,001
PDTAP (mmHg)££	28,65±7,22	32,75±7,04	0,21	16,90±5,04	28,43±6,32	0,0001
RVP (U/Wood)***	3,56±0,73	3,64±0,66	0,79	2,05±0,59	2,98±0,71	0,002
PAD (mmHg)†††	12,70±5,45	16,29±4,68	0,13	7,15±2,96	13,57±3,77	0,001

* Valores expresados en media ± desviación estándar. † Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ¥ Excursión sistólica en el plano del anillo tricuspídeo, £ Onda S anillo lateral tricuspídeo, ** V elocidad de regurgitación tricuspídea, †† Gradiente ventrículo derecho-aurícula derecha, ‡‡ Presión sistólica en la arteria pulmonar, ¥¥ Presión media en la arteria pulmonar, ££ Presión diastólica en la arteria pulmonar, *** Resistencia vascular pulmonar, ††† Presión en aurícula derecha.

TABLA 4.

Variables ecocardiográficas según eventos adversos.

Variables*	Ecocardiograma antes del sildenafil			Ecocardiograma 12 semanas post sildenafil		
	MACE (n=11)	No MACE (n=16)	Valor de P	MACE (n=11)	No MACE (n=16)	Valor de P
FEVI (% promedio + DE)†	25,40±6,72	29,25±5,67	0,12	29,81±11,98	41,37±8,60	0,007
TAPSE (mm)¥	13,91±2,62	15,06±3,11	0,32	14,18±3,78	20,68±3,57	<0,001
Onda S (cm/s)£	9,00±3,07	8,58±1,83	0,65	9,67±3,21	11,44±2,01	0,08
Vel RT (m/s)**	3,78±0,27	3,77±0,38	0,96	2,90±0,78	2,40±0,69	0,08
VD/AD (mmHg)††	55,91±8,63	57,00±9,16	0,75	42,82±13,80	32,94±10,06	0,041
PSTAP (mmHg)‡‡	70,69±10,04	69,68±7,88	0,90	54,82±17,94	40,81±12,14	0,02
PMTAP (mmHg)¥¥	44,84±3,62	43,71±4,71	0,51	36,48±8,98	29,20±6,07	0,01
PDTAP (mmHg)££	32,00±3,62	28,13±7,22	0,17	25,18±8,28	16,25±3,71	0,001
RVP (U/Wood)***	3,68±0,57	3,51±0,79	0,55	2,68±0,82	2,03±0,55	0,02
PAD (mmHg)†††	14,27±5,79	13,19±5,29	0,61	11,36±5,04	7,06±2,46	0,02

* Valores expresados en media ± desviación estándar. † Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ¥ Excursión sistólica en el plano del anillo tricuspídeo, £ Onda S anillo lateral tricuspídeo, ** V elocidad de regurgitación tricuspídea, †† Gradiente ventrículo derecho-aurícula derecha, ‡‡ Presión sistólica en la arteria pulmonar, ¥¥ Presión media en la arteria pulmonar, ££ Presión diastólica en la arteria pulmonar, *** Resistencia vascular pulmonar, ††† Presión en aurícula derecha, MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores.

buyeron de manera homogénea; pero en el ecocardiograma de las doce semanas en quienes no presentaron MACE la función sistólica biventricular y el perfil hemodinámico pulmonar fue mejor, lo que puede revisarse en la *tabla 4*.

La adherencia al sildenafil y el incremento del TAPSE constituyeron dos predictores de mejor pronóstico en estos pacientes, tal como se observa en la *tabla 5*. La supervivencia libre de MACE fue significativamente mayor en los que mantuvieron la adherencia al medicamento, así como la supervivencia libre de muerte cardiaca, tal como se resalta en las *figuras 1 y 2*.

Se evidenció que la variabilidad porcentual, en el sentido de una reducción de las presiones pulmonares sistólica, media y diastólica, entre los dos ecocardiogramas realizados, tuvo relación con los eventos adversos mayores y el uso del

fármaco. Se puede observar en la *figura 3* como los enfermos que tuvieron una mayor disminución de estas variables y a su vez se adhirió al medicamento presentaron menos MACE, con significación estadística en todos los casos.

DISCUSIÓN

La IC es una enfermedad que generalmente se presenta en pacientes de edad avanzada, no obstante investigaciones recientes muestran una predisposición a su incremento en personas más jóvenes. El promedio de edad al debut presenta una disminución en algunos registros europeos, donde la incidencia se ha duplicado en los menores de 50 años en la última década. La causa de esa tendencia es desconocida, se presume que guarde relación con el aumento de la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión¹⁶.

TABLA 5.
Predictores de supervivencia libre de eventos adversos

VARIABLES	B±ET	Wald	HR (IC 95%)	Valor de P
Adherencia al sildenafil (0,001-0,090)	6,47±2,07 0,002	9,75	0,002	
Incremento del TAPSE*	0,41±0,21	3,89	0,66(0,43-0,99)	0,048
Variables de ajuste				
Edad	0,10±0,05	3,61	0,90(0,80-1,01)	0,57
Sexo	1,26±1,40	0,81	3,54(0,22-55,52)	0,36
Color de la piel	0,10±1,06	0,009	0,90(0,11-7,33)	0,92
Índice de masa corporal	0,005±0,11	0,002	0,99(0,79-1,23)	0,96
Uso de IECA/ARAI†	0,80±1,59	0,253	0,44(0,02-10,15)	0,61
Uso de betabloqueadores	1,02±2,80	0,13	2,78(0,11-682,09)	0,71
Uso de espironolactona	0,55±1,60	0,12	1,74(0,75-40,89)	0,72

* Excursión sistólica en el plano del anillo tricuspídeo, † Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2 o antagonistas de los receptores de angiotensina 2, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza 95%.

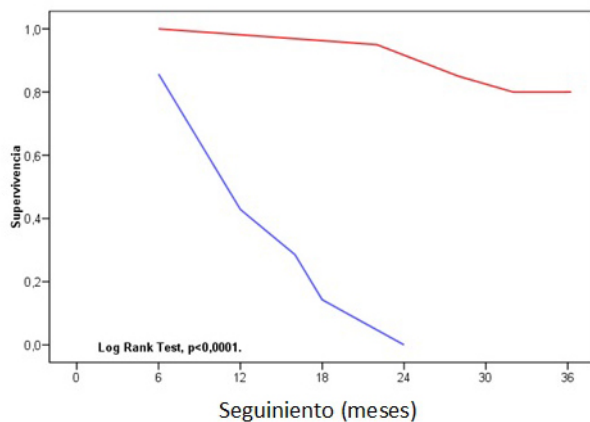


FIGURA 1.
Supervivencia libre de eventos adversos cardiovasculares mayores.
Línea roja adherencia al sildenafil, línea azul sin adherencia al sildenafil

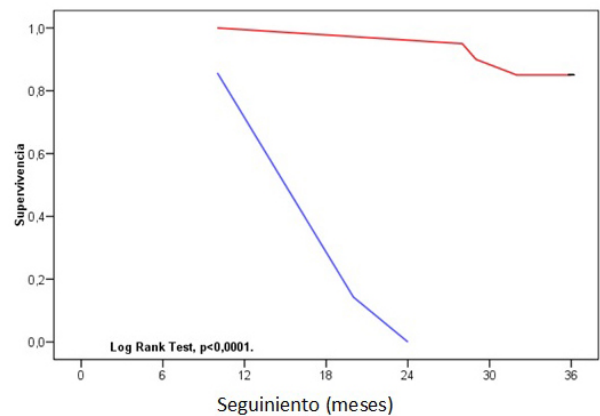


FIGURA 2.
Supervivencia libre de muerte por causa cardíaca.
Línea roja adherencia al sildenafil, línea azul sin adherencia al sildenafil

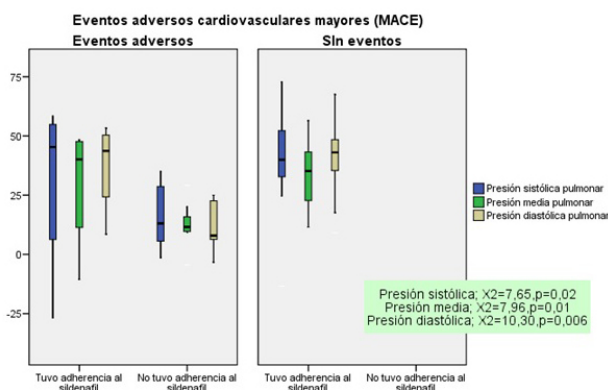


FIGURA 3.
Variabilidad porcentual de las presiones pulmonares según adherencia al sildenafil y eventos adversos.

La serie en cuestión presentó un promedio de edad de 57 años, inferior a la media que se reporta en Latinoamérica para casos con FEVI reducida, que oscila en los 67 años¹⁶. Cuba aumentó la mortalidad en la última década por IC en individuos entre 40 y 59 años desde una tasa de 3,9 por cien mil habitantes hasta 6,6 en 2021¹⁷. Con estos elementos los autores opinan que la tendencia a tener pacientes más jóvenes, estuvo acorde con los reportes de los últimos años en el mundo.

Más de un 50% de los pacientes que padecen IC con FEVI reducida presentan además elementos de disfunción ventricular derecha, y existe evidencia que un incremento de la presión media de la arteria pulmonar por encima de 40 mmHg se asocia con una disminución del TAPSE. Se plantea que un valor del mismo por debajo de 16 mm se relaciona con peor resultado, sin embargo en aquellos que se incrementa luego de la terapéutica se observa una mejor evolución, con mejoría de la clase funcional y del consumo de oxígeno¹⁸.

La onda S en el anillo lateral tricuspídeo medido por Doppler tisular también se emplea para evaluar la función sistólica ventricular derecha, se considera un parámetro sencillo de calcular y con valor pronóstico en el contexto de la IC derecha. Se establece que un valor de corte por debajo de 10 cm/s marca una enfermedad más severa¹⁹.

En esta investigación se observó que tanto el TAPSE como la onda S se encontraban como promedio en el ecocardiograma inicial, por debajo de los valores de corte que se expusieron con anterioridad. Se conoce que la disfunción ventricular izquierda severa se acompaña de una mayor prevalencia de disfunción derecha asociada, producto del ascenso progresivo de las presiones pulmonares consecuente al remodelado arteriolar pulmonar¹⁸.

Un estudio con características similares reportó que el TAPSE <17mm fue un fuerte predictor de mortalidad y escasa supervivencia. En el seguimiento observaron que con esta condición existía una supervivencia de 40% a los 5 años, mientras el resto se encontraba en 60%. Además se asoció a menor contractilidad del ventrículo derecho e incluso a una peor función sistólica del ventrículo izquierdo²⁰. Resultados que se asemejan a esta investigación, donde el TAPSE se vinculó a la morbimortalidad, y su mejoría logró predecir una mayor supervivencia en el análisis multivariado.

Con estos elementos los autores valoran que la mejoría de la función ventricular derecha en los pacientes que mantuvieron adherencia al sildenafil, tuvo relación con el descenso de las presiones pulmonares que el segundo ecocardiograma evidenció. Si se tiene en cuenta el valor pronóstico que se le atribuye al ventrículo derecho en estos casos, se puede deducir que el seguimiento por ecocardiografía es de gran valía para evaluar la respuesta farmacológica, y poder hacer un vaticinio a corto y mediano plazo de su evolución²¹.

La evaluación ecocardiográfica de parámetros hemodinámicos luego del uso de vasodilatadores pulmonares en enfermos con IC e HP se revela en varias investigaciones, y se puede considerar que su empleo es de gran utilidad para examinar la respuesta a estos^{11,22}. En la serie en cuestión se apreció como en el segundo examen las diferencias estadísticas entre los que tuvieron adhesión y los que no, fueron significativas, y tanto la presión sistólica pulmonar como la media y la diastólica mostraron reducciones considerables en quienes usaron el medicamento, lo que coincide con varios autores que reportaron beneficios de esta droga en el perfil hemodinámico pulmonar^{11,23,24}.

Investigaciones revelan que la presión sistólica pulmonar calculada por ecocardiografía es un fuerte predictor de eventos desfavorables en estos enfermos, así como la presión media en la arteria pulmonar²⁵. En este estudio dichas variables tuvieron relación con los eventos adversos y su valor promedio, fue de manera significativa más elevado en los que reportaron MACE.

La resistencia vascular pulmonar fue menor en los enfermos que durante la vigilancia no generaron eventos adversos. Esto sugiere que pudiera ser un indicador de

respuesta positiva ante el fármaco, y a su vez representar a un subgrupo de enfermos con mejor evolución. La resistencia vascular pulmonar no es un parámetro que se calcule por ecocardiograma con sistematicidad en los pacientes con IC izquierda, como se hace en la HP primaria, y donde además se considera un medidor de respuesta al tratamiento con vasodilatadores pulmonares²⁶.

Quienes suscriben este documento opinan, que si se tiene en cuenta que estos dos grupos diferentes de HP, tienen en común la existencia de una amplia restructuración del árbol vascular pulmonar, marcado por hipertrofia de la capa media y fibrosis de la íntima, la resistencia vascular como indicador ecocardiográfico que mide respuesta al tratamiento en la HP primaria, pudiera emplearse en los enfermos con HP asociada a cardiopatía izquierda, en especial si existe CpcPH²⁷.

Una investigación retrospectiva, que incluyó pacientes con FEVI reducida que habían sido rechazados para trasplante por HP severa, utilizó el sildenafil. Reportó a los tres meses mejoría de la resistencia vascular pulmonar, resultado que coincide con el estudio en cuestión. En el análisis también se evaluó la supervivencia durante un año, que resultó ser mayor en los que usaron el fármaco 93,7% vs 60,1%, por lo cual concluyeron que existió una aparente asociación entre su empleo y una mayor supervivencia²⁸. Este informe fue semejante al obtenido por los redactores de este manuscrito, donde también se encontró que la reducción de las variables ecocardiográficas se relacionó con mejor pronóstico.

Un ensayo multicéntrico reciente concluyó que sildenafil no mostró beneficios en pacientes con HP y FEVI <40%, ni en la supervivencia ni en mejorar el perfil hemodinámico. En este caso se incluyeron 69 pacientes, 24 en el grupo placebo y 45 con la medicación, la dosis que se indicó fue de 40 mg tres veces al día. Se empleó la ecocardiografía para evaluar los enfermos, y se tomó como criterio de inclusión una presión sistólica mayor de 40 mmHg²⁹.

Los resultados anteriores discrepan con la presente investigación, un elemento que consideran los autores pudiera explicar la misma, es que las presiones pulmonares sistólicas promedio de este ensayo clínico fueron de 45 mmHg, mucho menores que las del estudio en discusión, que estuvieron en 69 mmHg, lo cual pudiera traducir un menor daño en la vasculatura pulmonar, punto clave de acción de la droga³⁰.

Otros ensayos clínicos con sildenafil como el RELAX y el de Hoendermis, ambos en IC con FEVI conservada, no mostraron beneficios. Sin embargo el ensayo de Guazzi con FEVI conservada sí reportó una mejoría del perfil hemodinámico pulmonar. Los ensayos de Lewis y de Beheling con FEVI reducida reportaron efectividad sobre la capacidad de ejercicio y la hemodinamia pulmonar. Actualmente se encuentra en curso el PASSION otro ensayo clínico en este contexto con inhibidores de fosfodiesterasa-5^{4,6}.

No obstante las evidencias que se reportan con esta droga en los enfermos con HP y enfermedad cardiaca izquierda, en particular la IC con FEVI reducida y elementos de CpcPH, no es suficiente para recomendarlo. Ya que solo

existen estudios pequeños que no tienen la robustez necesaria para concluir que tenga impacto en la supervivencia, aunque sí es más evidente su relación con una mejoría del perfil hemodinámico pulmonar⁷.

Varios meta-análisis informan que los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 mejoran el perfil hemodinámico pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en el contexto de IC con FEVI reducida, no así en el fenotipo con FEVI conservada, aunque debe destacarse que en este caso los estudios son más heterogéneos y pequeños⁴.

Al analizar los resultados del presente trabajo, quienes suscriben plantean que el ecocardiograma constituye una herramienta diagnóstica valiosa en este grupo de enfermos. Mostró que las variables ecocardiográficas de hemodinamia pulmonar son útiles para evaluar la respuesta a esta droga, y que una modificación favorable de estas luego de doce semanas de tratamiento se puede asociar a una mejor sobrevida. Expuso también como la mejoría de la función derecha estimada por el TAPSE es una condición favorable en el pronóstico.

Limitaciones del estudio.

Es importante destacar que se trata de un estudio unicéntrico, con un número pequeño de pacientes reclutados, y que el seguimiento no es suficiente para poder sacar conclusiones sobre el impacto del fármaco en la sobrevida.

CONCLUSIONES

La mejoría de los parámetros ecocardiográficos, como la presión sistólica, media y diastólica pulmonar fueron evidentes en el grupo con sildenafil, demostrando que el fármaco fue efectivo para ese fin. La adherencia al fármaco se relacionó con una mejor supervivencia libre de eventos adversos durante el seguimiento. La recuperación de la función ventricular derecha, expresada por el TAPSE en el ecocardiograma se asoció a un pronóstico aceptable.

BIBLIOGRAFIA

- Trullás JC, Pérez JI, Conde A, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction: Results from the RICA Registry. *Med Clin (Barc)* **2020**; *157*: 1 - 9.
- Maldonado JC. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Med Vozandes* **2018**; *29*: 51 - 53.
- Shah K, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction 5-Year Outcomes. *J Am Col Cardiol* **2017**; *70*: 2476 - 2486.
- Lteif C, Ataya A, Duarte J. Therapeutic Challenges and Emerging Treatment Targets for Pulmonary Hypertension in Left Heart Disease. *J Am Heart Assoc* **2021**; *10*: e020633.
- Rao S, Menachem J, Birati EY, et al. Pulmonary Hypertension in Advanced Heart Failure: Assessment and Management of the Failing RV and LV. *Curr Heart Fail Rep* **2019**; *16*: 119 - 129.
- Adler J, Gerhardt F, Wissmüller M, et al. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart failure. *Curr Opin Cardiol* **2020**; *35*: 610 - 619.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* **2022**; *43*: 3618 - 3731.
- Elhakeem WA, Khairy H. Effect of sildenafil on stable chronic heart failure: a prospective randomized-controlled clinical trial. *J Med Sci Res* **2019**; *2*: 118 - 121.
- Hwang C, Kim Y, Park JB, et al. Pulmonary hemodynamics and effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in heart failure: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Cardiovascular Disorders* **2017**; *17*: 150 - 162.
- Monzo L, Reichenbach A, Al-Hiti H, et al. Acute unloading effects of sildenafil enhance right ventricular-pulmonary artery coupling in heart failure. *J Card Fail* **2021**; *27*: 224 - 232.
- Abdelaziz S, Hussein RR, El Mokadem M, et al. Clinical and hemodynamic effects of oral sildenafil on biventricular function on patients with left ventricular systolic dysfunction. *Int J Clin Pract* **2021**; *75*: e14171.
- Santiago E, García I, Solanes N, et al. Effect of sildenafil on right ventricular performance in an experimental large-animal model of postcapillary pulmonary hypertension. *Transl Res* **2020**; *228*: 68 - 75.
- Dayeh N, Tardif JC, Shi Y, et al. Echocardiographic validation of pulmonary hypertension due to heart failure with reduced ejection fraction in mice. *Sci Rep* **2018**; *8*: 1363.
- D'Alto M, Bossone E, Opatowsky AR, et al. Strengths and weaknesses of echocardiography for the diagnosis of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* **2018**; *15*: 177 - 183.
- Augustine D, Coates C, Willis J, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract* **2018**; *5*: 11 - 24.
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* **2020**; *22*: 1342 - 1356.
- Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2021. La Habana; **2022**. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/>
- Edward J, Banchs J, Parker H, et al. Right ventricular function across the spectrum of health and disease. *Heart* **2023**; *109*: 349 - 355.
- Surkova E, Cosyns B, Gerber B, et al. The dysfunctional right ventricle: the importance of multi-modality imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **2022**; *23*: 885 - 897.
- Schmeisser A, Rauwolf T, Groscheck T, et al. Pressure-volume loop validation of TAPSE/PASP for right ventricular arterial coupling in heart failure with pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **2021**; *22*: 168 - 176.
- Miotti C, Papa S, Manzi G, et al. The Growing Role of Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension Risk Stratification: The Missing Piece. *J Clin Med* **2021**; *10*: 619.
- Cao JY, Wales KM, Cordina R, et al. Pulmonary vasodilator therapies are of no benefit in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis. *Int J Cardiol* **2018**; *273*: 213 - 220.
- Duszańska A, Wasilewski J, Gierlotka M, et al. Pulmonary vascular resistance as a potential marker of reactive pulmonary hypertension reduction following sildenafil therapy in patients disqualified from orthotopic heart transplantation. *Adv Med Sci* **2020**; *65*: 298 - 303.
- De salem R, Cesaro A, Ariano C, et al. Phosphodiesterase-5 Inhibitors Improve Clinical Outcomes, Exercise Capacity and Pulmonary Hemodynamics in Patients With Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *J Clin Med Res* **2017**; *9*: 488 - 498.
- Rosenkranz S, Gibbs J, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* **2016**; *37*: 942 - 954.
- Farmakis I, Vrana E, Mouratoglou S, et al. Haemodynamic effects of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and metaanalysis. *ERJ Open Res* **2022**; *8*: 00313 - 2022.
- Salem M, Al-Saffar F, Hall S. Management of Pulmonary Hypertension in Patients on Left Ventricular Assist Device Support. *Rev Cardiovasc Med* **2022**; *23*: 308.
- Kido K, Coons J. Efficacy and Safety of the Use of Pulmonary Arterial Hypertension Pharmacotherapy in Patients with Pulmonary Hypertension Secondary to Left Heart Disease: A Systematic Review. *Pharmacotherapy* **2019**; *39*: 929 - 945.
- Cooper T, Cleland J, Guazzi M, et al. Effects of sildenafil on symptoms and exercise capacity for heart failure with reduced ejection fraction and pulmonary hypertension (the SilHF study): a randomized placebo-controlled multicentre trial. *Eur J Heart Fail* **2022**; *24*: 1239 - 1248.
- Bacal F, de Campos LW, Xavier JL. Heart Failure: Influence of Drug Interventions on Vessels. En: Da Luz P, Libby P, Laurindo F, Chagas A (Eds): *Endothelium and Cardiovascular Diseases*. Elsevier Inc. **2018**; [en internet] pp. 575-88.