

El sildenafil mejora la capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica

JORGE L. CUROTTO GRASIOSI^{†, 1}, ANTONIO J. PARAGANO^{MTSAC, 1}, ROGELIO A. MACHADO^{MTSAC, 1}, DIEGO J. CORDERO¹, JOSÉ A. DEGREGORIO¹, MAURICIO PELLIZA¹, ANTONIO D. ABDALA¹, CLEMENTE H. MAGALLANES¹, RICARDO J. ESPER^{MTSAC, 1}

Recibido: 30/11/2009

Aceptado: 22/03/2010

Dirección para separatas:

Dr. Jorge Curotto Grasiosi
Av. Córdoba 4378 - Depto. 6
(1414) Capital Federal
Fax: 4783-1060
e-mail:
jorgecurotto@hotmail.com

RESUMEN

Antecedentes

Los agentes inhibidores de la fosfodiesterasa 5, como el sildenafil, son vasodilatadores moderados ampliamente utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil. En la actualidad, la evidencia disponible establece su potencial aplicación en otras patologías, como la hipertensión pulmonar, la disfunción endotelial y la insuficiencia cardíaca crónica.

Objetivo

El presente estudio fue diseñado para comprobar si la administración de sildenafil en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en clase funcional II-III mejora la capacidad de ejercicio en comparación con placebo.

Material y métodos

Se seleccionaron en forma aleatoria 70 pacientes portadores de insuficiencia cardíaca crónica de cualquier etiología, excepto valvulares, todos con tratamiento óptimo. Para su inclusión en el estudio, los pacientes debían tener un diámetro diastólico ventricular izquierdo > 55 mm, una fracción de eyección < 35% y una presión arterial sistólica > 90 mm Hg. Se excluyeron los que se encontraban anémicos, aquellos con indicación de cirugía por cualquier causa o los que por diversos motivos no pudieran realizar una caminata de seis minutos. Luego de una caminata de seis minutos fueron aleatorizados para recibir 50 mg de sildenafil o placebo, conformándose dos grupos, placebo y sildenafil, ambos con 35 participantes. Luego de 1 hora de la ingestión de las drogas se realizó una nueva caminata de seis minutos. Antes y después de cada caminata se controlaron las siguientes variables: presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca; se registraron también los metros caminados en cada prueba.

Resultados

Características generales, grupo placebo *versus* grupo sildenafil: hombres: 74% *vs* 88%, etiología isquémico-necrótica: 71% *vs* 77%, clase funcional II: 37% *vs* 34%, clase funcional III: 63% *vs* 66%, edad: 68 ± 10 *vs* 68 ± 12 años, fracción de eyección: 26,5% ± 7,8% *vs* 26,5% ± 6,5%, diámetro diastólico ventricular izquierdo: 65 ± 6 *vs* 66 ± 9 mm (todas p = ns). Las variables del grupo placebo *versus* sildenafil antes de la primera caminata fueron: presión arterial sistólica: 115 ± 15 *vs* 115 ± 21 mm Hg y diastólica: 71 ± 10,5 *vs* 68 ± 13 mm Hg (ambas p = ns) y frecuencia cardíaca: 74 ± 13 *vs* 64 ± 6 (p < 0,001). Luego de la primera caminata y antes de la administración de las drogas: presión arterial sistólica: 126 ± 20 *vs* 133 ± 26 mm Hg, diastólica: 68 ± 11 *vs* 72 ± 15 mm Hg y frecuencia cardíaca 84 ± 2 *vs* 80 ± 9 (todas p = ns). Antes de la segunda caminata y luego de la administración de las drogas, grupo placebo *versus* sildenafil: presión arterial sistólica: 112 ± 14 *vs* 95 ± 18 mm Hg, diastólica: 69 ± 8 *vs* 57 ± 12 mm Hg (ambas p < 0,001) y frecuencia cardíaca: 73 ± 11 *vs* 75 ± 10 (p = ns). Finalmente, luego de la segunda caminata, presión arterial sistólica: 123 ± 17 *vs* 115 ± 26 mm Hg (p < 0,05), diastólica: 65 ± 7 *vs* 60 ± 12 mm Hg (p < 0,02) y frecuencia cardíaca: 84 ± 13 *vs* 86 ± 12 (p = ns). Cuatro pacientes (11%) en el grupo sildenafil presentaron cefalea y ninguno en el grupo placebo. No se registraron eventos mayores. El grupo sildenafil caminó 222 ± 69 metros antes y 313 ± 76 luego de la administración de la droga; la diferencia en metros fue de 91 ± 19. El grupo placebo caminó 233 ± 67 metros antes y 242 ± 67 luego de la administración de la droga; la diferencia en metros fue de 9 ± 5. Al comparar estos resultados, la diferencia en metros recorridos resultó significativa a favor del grupo sildenafil: 91 ± 19 *vs* 9 ± 5 (p < 0,0001).

Conclusiones

En pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional II-III bajo tratamiento óptimo, el sildenafil mejoró la capacidad de ejercicio en comparación con placebo.

REV ARGENT CARDIOL 2010;78:308-314.

Palabras clave >

Insuficiencia cardíaca - Ejercicio - Capacidad residual funcional

Abreviaturas >

AMPc	Monofosfato cíclico de adenosina	ICC	Insuficiencia cardíaca crónica
ARA II	Antagonistas del receptor AT1 de angiotensina II	IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
DDVI	Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo	NYHA	New York Heart Association
Fey	Fracción de eyección	PDE	Familia de las fosfodiesterasas
GMPc	Monofosfato cíclico de guanosina	PDE-5	Fosfodiesterasa 5

INTRODUCCIÓN

La familia de las fosfodiesterasas (PDE) comprende un grupo de enzimas que hidrolizan los nucleótidos cíclicos de adenosina y guanosina. El óxido nítrico favorece la síntesis de estos nucleótidos activando la enzima guanosín-adenosín monofosfato ciclasa, que degrada el trifosfato de guanosina y de adenosina y lo convierte en monofosfato cíclico de guanosina y adenosina (GMPc-AMPc); ambos se desempeñan como segundo mensajero. El GMPc provee la señal que promueve la caída de los niveles del calcio intracelular, impulsando, finalmente, la relajación del músculo liso. (1) El sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5), es una droga que originalmente se investigó para determinar su potencial empleo como agente antianginoso por su efecto vasodilatador coronario. En la actualidad se utiliza para el tratamiento de la disfunción eréctil. Además, hay abundante evidencia sobre su potencial utilidad en otras patologías, como la hipertensión pulmonar, la disfunción endotelial y la insuficiencia cardíaca crónica (ICC). (1-3)

Múltiples mecanismos, centrales y periféricos, (4) determinan la capacidad de ejercicio en la insuficiencia cardíaca crónica; así, por ejemplo, la resistencia vascular pulmonar y la *performance* ventricular derecha son factores que delimitan la capacidad de ejercicio y el pronóstico de los pacientes con ICC y disfunción sistólica del ventrículo derecho. (5-9) En los pacientes con deterioro grave de la función ventricular izquierda generalmente coexiste hipertensión pulmonar en el 68% a 78% de los casos, lo cual genera depresión del trabajo del ventrículo derecho; además, se considera que es un predictor importante de incapacidad funcional en la ICC. (5, 6, 10, 11)

Por otro lado, la disfunción endotelial también es un elemento partícipe y se vincula con la presentación clínica y el pronóstico de los pacientes con ICC. (12-15) La disfunción endotelial es una respuesta anormal del endotelio que deriva en la reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico vascular y el deterioro de la capacidad vasodilatadora. (16) La inhibición de la PDE-5, mediante el empleo del sildenafil, ha demostrado que es útil en diferentes condiciones en las que la función endotelial y el tono vascular se hallan alterados. (17) Este efecto favorable estaría mediado, en parte, por el incremento en la disponibilidad de óxido nítrico en el lecho vascular. (18) El de-

terioro de la capacidad vasodilatadora induce cambios que generan un incremento en la resistencia vascular periférica, la que contribuye a una reducción de la *performance* cardíaca, así como a cambios en la hemodinamia pulmonar que llevan a la hipertensión pulmonar. (12) Finalmente, en la ICC, la vasoconstricción genera un aumento de la impedancia aórtica; habrá así aumento de la poscarga que se traduce por un incremento del estrés de la pared ventricular y del consumo de oxígeno. La inhibición de la PDE-5 mejora la *performance* cardíaca en pacientes con ICC; esta mejoría sería atribuible al descenso en los componentes de la poscarga: resistencia periférica, rigidez aórtica y de las grandes arterias y la onda de reflexión periférica. Publicaciones precedentes hacen referencia a una mejoría de la capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica luego de la administración de una dosis única de sildenafil. (19-23)

El presente estudio fue diseñado con el objetivo de evaluar si una dosis única de 50 mg de sildenafil comparada con placebo mejora la capacidad de ejercicio, calculada a través de una caminata de seis minutos, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en clase funcional (CF) II-III de la New York Heart Association (NYHA).

MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico controlado, aleatorio y a doble ciego para evaluar el efecto de una dosis única de 50 mg de sildenafil, comparado con placebo, sobre la capacidad de ejercicio en pacientes con ICC.

En el estudio participaron pacientes enrolados en un mismo centro y fueron asignados aleatoriamente, a doble ciego, al grupo sildenafil o placebo. El objetivo fue evaluar si la administración de una dosis de 50 mg de sildenafil mejora la *performance* física de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Se reclutaron en forma prospectiva y consecutiva pacientes portadores de ICC en CF II-III de la NYHA, los cuales aceptaron su intervención en el estudio y suscribieron un consentimiento informado. Además de completar un mínimo de 6 meses de seguimiento en el laboratorio de insuficiencia cardíaca, los participantes debían recibir dosis óptimas –o las máximas toleradas– de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA II), bloqueantes betaadrenérgicos y espironolactona. En cada participante se realizó un examen físico minucioso, se solicitó un perfil de laboratorio, un ecocardiograma bidimensional y una ventriculografía radioisotópica para calcular la fracción de

eyección. A los pacientes con antecedentes de disfunción ventricular de origen isquémico-necrótico se les indicó un estudio de perfusión miocárdica para descartar isquemia que obligara a un tratamiento de revascularización.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: edad > 21 años, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI) > 55 mm, fracción de eyección (Fey) < 35% y tensión arterial sistólica > 90 mm Hg.

Se excluyeron los pacientes con antecedentes de intolerancia al sildenafil, los que se encontraban bajo tratamiento con nitratos, los que tenían indicación de cirugía por cualquier causa, los que aguardaban ser sometidos a revascularización miocárdica, los pacientes con anemia, con miocardiopatías de origen valvular e hipertrófica y aquellos con incapacidad motora para realizar la caminata de seis minutos. La población total del laboratorio de insuficiencia cardíaca se encontraba compuesta por 178 pacientes; de ellos, 70 cumplieron los criterios de inclusión. El día de la prueba, luego de un reposo de 15 minutos, un mismo operador controló la presión arterial (en posición sentado con esfigmomanómetro calibrado), la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno. Posteriormente, les indicó a los pacientes que caminaran durante seis minutos a la mayor velocidad posible en un pasillo de 30 metros de longitud; una vez finalizada la caminata, se controlaron las mismas variables. Transcurridos quince minutos de la primera prueba, los pacientes recibieron un comprimido de sildenafil o de placebo. El ocultamiento de la asignación se efectuó mediante el empleo de sobres numerados consecutivamente, que en su interior contenían un comprimido de droga activa o de placebo, ambos de idéntico aspecto. La asignación del sobre correspondiente a cada paciente se efectuó mediante el empleo de un bolillero, de manera que el evaluador no tenía conocimiento del tratamiento asignado cuando recopiló las medidas de resultado.

Cumplidos 60 minutos de la ingesta de las drogas y previo control de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno, el mismo operador de la primera caminata les solicitó que procedieran con la segunda caminata; al concluirla, se controlaron nuevamente estas variables. Se registraron los metros recorridos en cada prueba y se estableció la diferencia en metros caminados entre ambas. Para evaluar los potenciales efectos adversos derivados de la ingestión de las drogas, se exigió a los pacientes que permanecieran en observación dentro del mismo ámbito donde se realizó la prueba. Al concluir la totalidad de las pruebas y despejar el ciego, se establecieron dos grupos, sildenafil y placebo, cada uno con 35 pacientes. En la Figura 1 se ilustra el diseño del estudio.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media $\pm$ desviación estándar (DE) y las categóricas como números y porcentajes. Mediante la prueba de Shapiro-Wilk se comprobó la distribución normal de los datos; las variables continuas se confrontaron mediante la prueba de Student o de Wilcoxon y la asociación entre las variables categóricas se determinó a través de la prueba de chi cuadrado o exacta de Fisher. Se consideró indicativo de significación estadística un valor de p, a dos colas, igual o menor de 0,05.

Para evaluar el número de pacientes a incluir, empleamos los datos –metros recorridos– de caminatas anteriores efectuadas en nuestro laboratorio.

Consideramos que por efecto de la droga las pruebas debían superar el 30% de los valores de referencia. Según esta premisa, para un nivel alfa de 0,05 y un poder del 95%, nuestros cálculos demostraron que una muestra adecuada debía incluir 20 individuos en cada grupo.

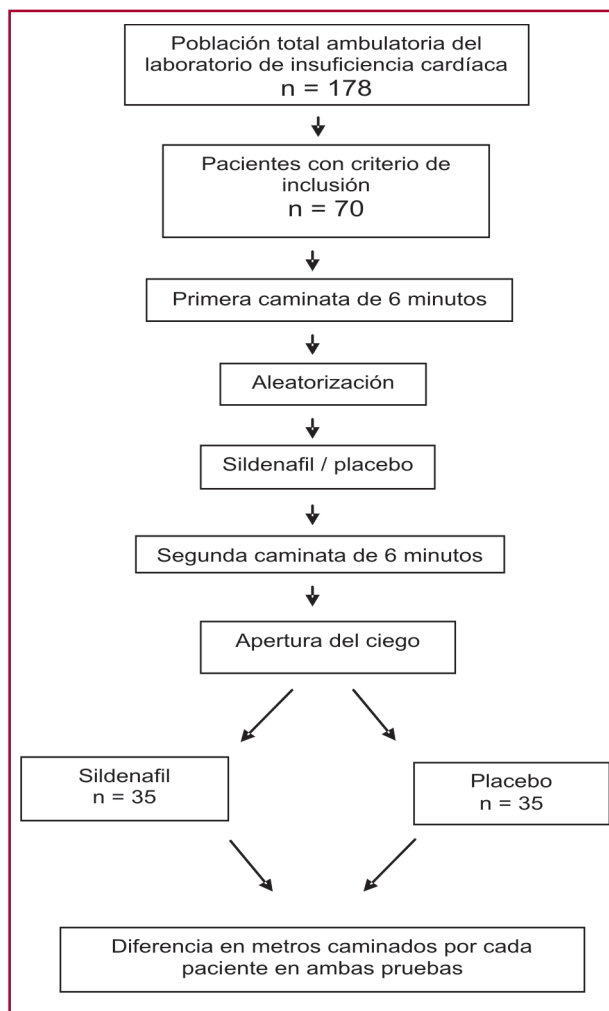


Fig. 1. Diseño del estudio.

RESULTADOS

Al despejar el ciego y luego de constituir los dos grupos, se examinaron las características basales y, como puede verse en la Tabla 1, ambos resultaron semejantes.

Se observó que los pacientes eran principalmente varones con una edad promedio de 68 años y las dos terceras partes se hallaban en CF III, la etiología predominante fue isquémico-necrótica y la Fey promedio fue del 26,5%. Todos los participantes recibían dosis óptimas o las máximas toleradas de diuréticos, IECA o ARA II, betabloqueantes y espironolactona.

En la Tabla 2 se detallan las variables clínicas controladas en ambos grupos antes de comenzar la primera caminata de seis minutos y luego de finalizarla, que se realizó sin droga alguna. Antes de la primera caminata no se encontraron diferencias significativas en la presión arterial sistólica y diastólica, pero sí en la frecuencia cardíaca. Al finalizar la primera caminata, las tres variables experimentaron modificaciones en los dos grupos; sin embargo, al confrontarlos no se obtuvieron diferencias significativas.

Tabla 1. Características clínicas de ambos grupos

	Sildenafil (n = 35)	Placebo (n = 35)	p
Edad (años)	68 ± 12	68 ± 10	ns
Masculinos (%)	88	74	ns
Enfermedad coronaria (%)	77	71	ns
Clase funcional NYHA (%)			
II	34	37	ns
III	66	63	ns
DDVI (mm)	66 ± 9	65 ± 6	ns
FEVI (%)	26,5 ± 6,5	26,5 ± 7,8	ns
Tratamiento (%)			
Diuréticos	78	80	ns
Betabloqueantes	88	90	ns
IECA	95	93	ns
ARA II	3	4	ns
Espironolactona	60	58	ns

n: Número de casos. ns: No significativo.

Tabla 2. Variables clínicas antes y después de la primera caminata

	Presión arterial sistólica	Presión arterial diastólica	Frecuencia cardíaca
Antes 1.ª caminata			
Grupo sildenafil	115 ± 21	68 ± 13	64 ± 6
Grupo placebo	115 ± 15	71 ± 10,5	74 ± 13
p	ns	ns	< 0,001
Después 1.ª caminata			
Grupo sildenafil	133 ± 26	72 ± 15	80 ± 9
Grupo placebo	126 ± 20	68 ± 11	84 ± 2
(t Student) p	ns	ns	ns

n: Número de casos. ns: No significativo.

En la Tabla 3 se exponen las mismas variables luego de la aleatorización y la administración de la droga pertinente, antes y después de que los pacientes cumplieran con la segunda caminata de seis minutos.

Se puede observar que posteriormente a la administración de las drogas y en reposo en el grupo sildenafil –con respecto al grupo placebo– disminuyó en forma significativa la presión arterial sistólica y diastólica, sin modificar sustancialmente la frecuencia cardíaca. En ambos grupos, al concluir con la segunda caminata de seis minutos se observó un aumento de la frecuencia cardíaca, aunque sin una diferencia ostensible. En cambio, en el grupo sildenafil la presión arterial sistólica y diastólica descendió significativamente con respecto al grupo placebo.

En la Tabla 4 se muestra el promedio recorrido, en metros, por cada grupo. En la primera caminata, el grupo sildenafil caminó 222 ± 69 y en la segunda 313 ± 76, la diferencia fue de 91 ± 19 metros. El grupo placebo recorrió 233 ± 67 en la primera prueba y 242 ± 67 en la segunda; la diferencia entre ambas fue

de 9 ± 5 metros. Los metros recorridos por ambos grupos en la primera prueba no resultaron disímiles; en cambio, la diferencia fue significativa a favor del grupo sildenafil al comparar los resultados obtenidos luego de la segunda caminata.

Los pacientes se retiraron del hospital dos horas más tarde de cumplir con la segunda caminata. Ninguno de ellos exteriorizó efectos colaterales mayores que requirieran intervención médica; sin embargo, cuatro pacientes (11%) del grupo sildenafil manifestaron cefalea.

DISCUSIÓN

Estudios previos, practicados en sujetos sanos y en posición supina, revelan que una o dos horas luego de la ingestión de 50 mg de sildenafil se manifiesta un descenso de la presión arterial que oscila entre 6 y 8 mm Hg promedio. Esta disminución no alcanzaría a superarse incluso durante el ortostatismo, aun con dosis más altas. (24, 25) La caída de la presión arterial,

	Presión arterial sistólica	Presión arterial diastólica	Frecuencia cardíaca
Antes 2.ª caminata			
Grupo sildenafil	95 ± 18	57 ± 12	75 ± 10
Grupo placebo	112 ± 14	69 ± 8	73 ± 11
p	< 0,001	< 0,001	ns
Después 2.ª caminata			
Grupo sildenafil	115 ± 26	60 ± 12	86 ± 12
Grupo placebo	123 ± 17	65 ± 7	84 ± 13
(t Student) p	< 0,05	< 0,02	ns

n: Número de casos. ns: No significativo.

Grupo	Primera caminata	Segunda caminata	Diferencia en metros
Sildenafil	222 ± 69	313 ± 76	91 ± 19
Placebo	233 ± 67	242 ± 67	9 ± 5
(t Student) p	ns		< 0,001

n: Número de casos. ns: No significativo.

Tabla 3. Variables clínicas antes y después de la segunda caminata

Tabla 4. Distancia en metros caminados por los pacientes en ambos grupos

por mecanismo reflejo, justificaría el aumento de la frecuencia cardíaca. (26, 27)

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en CF II, una dosis única de sildenafil coincidió con una mejoría significativa en la caminata de seis minutos, practicada sobre cinta ergométrica, comparado con placebo. (23) Estos resultados están de acuerdo con otro estudio, en el cual el período de tratamiento se extendió durante 6 semanas, con una dosis fija diaria de 50 mg, y donde el progreso en la capacidad funcional ocurrió sin cambios significativos en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca. (28)

Lewis y colaboradores mostraron que en pacientes con ICC en CF II-III una dosis simple de sildenafil mejora la capacidad de ejercicio; (21) un ensayo posterior de este mismo grupo, en el que participaron pacientes con ICC e hipertensión pulmonar, reveló que el tratamiento con sildenafil durante 12 semanas, confrontado con placebo, incrementó la cantidad de metros recorridos en la caminata de seis minutos. (29)

Recientemente, Behling y colaboradores mostraron que la administración de sildenafil durante 4 semanas produjo una mejoría de la capacidad funcional comparado con placebo. (30)

Varios mecanismos pueden estar involucrados con la mejoría de la capacidad funcional en estos pacientes. El sildenafil incrementa la fracción de eyección del ventrículo derecho, probablemente como consecuencia de la reducción en la poscarga debido a la caída de la resistencia vascular pulmonar. (31-33) Es probable que durante el ejercicio, al mejorar la función ventricular derecha, aumente el volumen sistólico cardíaco por expansión del llenado ventricular izquierdo. Otro mecanismo podría involucrar al sildenafil con una mejoría de su capacidad vasodilatadora que gene-

raría una caída de la resistencia vascular a nivel pulmonar y periférico, lo cual podría contribuir a una mejoría de la *performance* cardíaca. (12-16) También es admisible que una reducción en la poscarga ventricular izquierda, por caída de la resistencia vascular sistémica, produciría un aumento de la contractilidad y del volumen sistólico del ventrículo izquierdo. (22)

En este estudio comprobamos que la administración de una dosis única de 50 mg de sildenafil mejora la capacidad de ejercicio de los pacientes con ICC en CF II-III de la NYHA, evaluada a través de la caminata de seis minutos. El sildenafil se toleró bien y se asoció con efectos adversos mínimos; aunque, con respecto al placebo, se vinculó con una disminución significativa de la presión arterial sistólica y diastólica sin aumentar notoriamente la frecuencia cardíaca. Sin embargo, durante el ejercicio, los pacientes presentaron un comportamiento normal de estas variables.

A diferencia de los estudios publicados con anterioridad, observamos un incremento acentuado en la distancia recorrida –de 90 metros promedio– por el grupo sildenafil durante la caminata de seis minutos. Es probable que esto se deba a que en nuestra serie incluimos un porcentaje mayor de pacientes en CF III que recorrieron, en la primera caminata, un promedio menor de metros, en comparación con los participantes en otros estudios, situación que podría corresponder a un deterioro mayor de la función ventricular en los pacientes de nuestra serie.

Alcances clínicos

Algunos subgrupos particulares de pacientes con ICC lograrían beneficiarse con la inhibición de la PDE-5; por ejemplo, pacientes que a pesar de encontrarse con

un esquema terapéutico óptimo persisten con limitaciones importantes en la capacidad de ejercicio. Asimismo, podría utilizarse previo a la terapia de resincronización ventricular o cuando ésta no mejora los síntomas o la clase funcional. También podrían beneficiarse pacientes que aguardan un trasplante cardíaco. Estas potenciales aplicaciones deben examinarse con estudios diseñados para demostrar un beneficio máximo.

Limitaciones del estudio

Debido a que las dimensiones de las cavidades cardíacas se obtuvieron a partir de la ecocardiografía bidimensional sin Doppler, no evaluamos los niveles de presión pulmonar; por lo tanto, desconocemos si el efecto obtenido en el grupo activo corresponde a pacientes con hipertensión pulmonar. Si bien nuestro estudio incluye un número limitado de pacientes, la magnitud de la diferencia lo señala como altamente confiable. Debería llevarse a cabo una nueva experiencia con un número mayor de participantes para confirmar estos resultados.

CONCLUSIONES

Comparado con placebo, el sildenafil administrado en pacientes con ICC en CF II-III de la NYHA mejora ostensiblemente la capacidad de ejercicio. Además, probó que posee una tasa muy baja de efectos adversos.

SUMMARY

Sildenafil Improves Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure

Background

Phosphodiesterase type 5 inhibitors, as sildenafil, are moderate vasodilators widely used for erectile dysfunction. The evidence currently available establishes that they are potentially useful to treat other conditions like pulmonary hypertension, endothelial dysfunction and chronic heart failure.

Objective

To evaluate whether sildenafil is useful to improve exercise capacity compared to placebo in patients with chronic heart failure in functional class II-III.

Material and Methods

A total of 70 patients with chronic heart failure of any etiology, excluding valvular heart disease, were randomly selected. All patients were receiving optimal medical treatment. Patients were included if they had a left ventricular diastolic diameter of 55 mm, an ejection fraction <35% systolic blood pressure >90 mm Hg. Patients with anemia, an indication of surgery due to any cause, and those unable to undergo a 6-minute walk test were excluded from the study. After the 6-minute walk test, the patients were randomly assigned to receive 50 mg of sildenafil (sildenafil group) or placebo (placebo group); each group had 35 patients. A second 6-minute walk test was performed 1 hour after the drug was administered. The following variables were evaluated

before and after each test: systolic blood pressure, heart rate and the distance walked in meters in each test.

Results

General characteristic, placebo group versus sildenafil group: men: 74% vs. 88%, ischemic dilated cardiomyopathy: 71% vs. 77%, functional class II: 37% vs. 34%, functional class III: 63% vs. 66%, age: 68±10 vs. 68±12 years, ejection fraction: 26.5%±7.8% vs. 26.5%±6.5%, left ventricular end-diastolic diameter: 65±6 vs. 66±9 mm (all p = ns). Before the first 6-minute walk test, the following variables were measured in the placebo versus the sildenafil group: systolic blood pressure: 115±15 vs. 115±21 mm Hg; diastolic blood pressure: 71±10.5 vs. 68±13 mm Hg (both p = ns); heart rate: 74±13 vs. 64±6 (p <0.001). After the first test and before drug administration: systolic blood pressure: 126±20 vs. 133±26 mm Hg, diastolic blood pressure: 68±11 vs. 72±15 mm Hg; heart rate 84±2 vs. 80±9 (all p = ns). Before the second test and after drug administration, placebo versus sildenafil: systolic blood pressure: 112±14 vs. 95±18 mm Hg; diastolic blood pressure: 69±8 vs. 57±12 mm Hg (both p <0.001); heart rate: 73±11 vs. 75±10 (p = ns). Finally, after the second walk test: systolic blood pressure: 123±17 vs. 115±26 mm Hg (p <0.05), diastolic blood pressure: 65±7 vs. 60±12 mm Hg (p <0.02) and heart rate: 84±13 vs. 86±12 (p = ns). The incidence of headache was 11% (4 patients) in the sildenafil group and 0% in the placebo group. No major events were reported. The sildenafil group walked 222±69 and 313±76 meters before and after drug administration, respectively; the difference was 91±19 meters. The placebo group walked 233±67 and 242±67 meters before and after drug administration, respectively; the difference was 9±5 meters. The difference in the distance walked was greater in the sildenafil group: 91±19 vs. 9±5 (p <0.0001).

Conclusions

In patients with heart failure in functional class II-III under optimal medical therapy, sildenafil improved exercise capacity compared to placebo.

Key words > Heart Failure - Exercise - Functional Residual Capacity

BIBLIOGRAFÍA

1. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995;75:725-48.
2. Reffelmann T, Kloner RA. Therapeutic potential of phosphodiesterase 5 inhibition for cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108:239-44.
3. Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil: review of the literature. *Eur J Med Res* 2002;7:435-46.
4. Florea VG, Mareyev VY, Achilov AA, Popovici MI, Coats AJ, Belenkov YN. Central and peripheral components of chronic heart failure: determinants of exercise tolerance. *Int J Cardiol* 1999;70:51-6.
5. 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.
6. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1143-53.
7. Polak JF, Holman BL, Wynne J, Colucci W. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:217-24.

8. Baker BJ, Wilen MM, Boyd CM, Dinh H, Franciosa JA. Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol* 1984;54:596-9.
9. Meluzin J, Spinarova L, Hude P, Krejci J, Dusek L, Vitovec J, et al. Combined right ventricular systolic and diastolic dysfunction represents a strong determinant of poor prognosis in patients with symptomatic heart failure. *Int J Cardiol* 2005;105:164-73.
10. Costard-Jäckle 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.
11. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1802-6.
12. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718-23.
13. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarinho JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology* 2006;5:4.
14. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111:310-4.
15. Nakamura M, Ishikawa M, Funakoshi T, Hashimoto K, Chiba M, Hiramori K, et al. Attenuated endothelium-dependent peripheral vasodilation and clinical characteristics in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1994;128:1164-9.
16. Katz SD, Schwarz M, Yuen J, Lejemtel TH. Impaired acetylcholine mediated vasodilation in patients with congestive heart failure: role of endothelium-derived vasodilating and vasoconstricting factors. *Circulation* 1993;88:55-61.
17. Halcox JPJ, Nour KR, Zalos G, Mincemoyer RA, Waclawiw M, Rivera CE, et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1232-40.
18. Burnett AL. Phosphodiesterase 5 mechanisms and therapeutic applications. *Am J Cardiol* 2005;96:29M-31M.
19. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:845-51.
20. Guazzi M, Tumminello G, Marco FD, Fiorentini C, Guazzi MD. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2339-48.
21. 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.
22. Hirata K, Adji A, Vlachopoulos C, O'Rourke M. Effect of sildenafil on cardiac performance in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:1436-40.
23. Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A, Bacal F, Bellotti G, Ramires JF. 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.
24. Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *Am J Cardiol* 1999;83:13C-20C.
25. Gillies HC, Roblin D, Jackson G. Coronary and systemic hemodynamic effects of sildenafil citrate: from basic science to clinical studies in patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2002;86:131-41.
26. Zusman RM, Morales A, Glasser DB, Osterloh IH. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. *Am J Cardiol* 1999;83:35C-44C.
27. Kloner RA. Sex and the patient with cardiovascular risk factors: focus on sildenafil. *Am J Med* 2000;109:13S-21S.
28. Webster LJ, Michelakis, Davis T, Archer SL. Use of sildenafil for safe improvement of erectile function and quality of life in men with New York Heart Association classes II and III congestive heart failure: a prospective, placebo controlled, double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2004;164:514-20.
29. 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.
30. Behling A, Rohde L, Colombo F, Goldraich L, 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 Cardiac Fail* 2008;14:189-97.
31. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SU-PER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
32. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007;116:238-48.
33. Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, et al. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension: combined administration with inhaled nitric oxide. *Chest* 2005;127:1647-53.

Agradecimientos

A Eleonora B. Vanasco por la corrección literaria del manuscrito.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores no declaran posibles conflictos de intereses en este artículo.