

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial

Uso del sacubitrilo-valsartán pericirugía cardiaca: ¿es necesario retirarlo antes de la intervención?



Use of sacubitril/valsartan during the periprocedural period of cardiac surgery: is it necessary to discontinue it prior to surgery?

Victoriano Moreno Velasco^{a,b}, Nuria Fernández i García^{a,b} y Elena Fortuny^{a,b,*}

^a Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^b Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Islas Baleares (IdISBa), Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 16 de abril de 2024

Desde 2016, con la publicación del estudio PARADIGM-HF¹, el sacubitrilo-valsartán (inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina [ARNI]) se ha convertido en uno de los protagonistas del tratamiento de la insuficiencia cardiaca y se consolidó en las guías europeas de 2021 como uno de los 4 pilares fundamentales del tratamiento médico en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida².

Esta molécula se descompone en el organismo en sacubitrilo y valsartán, y ofrece un efecto beneficioso a varios niveles. Por un lado, el valsartán es un inhibidor selectivo para el subtipo 1 del receptor de angiotensina II (AT1) que inhibe la liberación de aldosterona dependiente de la angiotensina II. Por otro lado, el sacubitrilo es un inhibidor de la neprilisina a través de su metabolito activo LBQ657. Esto le confiere una mayor potencia hipotensora que otras moléculas; en el estudio PARADIGM-HF alcanzó una reducción de hasta el 21% del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca¹. Por ello, hoy en día muchos pacientes que van a someterse a cirugía cardiaca se encuentran bajo tratamiento con ARNI. No obs-

tante, la seguridad de su uso en un entorno de pericirugía cardiaca es incierto.

En las guías europeas de 2017 sobre el uso de medicación pericirugía cardiaca se analizaron los estudios sobre inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)³⁻⁵. Se observó una asociación entre estos fármacos y un mayor riesgo de hipotensión perioperatoria y vasoplejía (entendida como la necesidad de vasopresor en las 48 h posteriores a la cirugía para mantener la presión arterial media por encima de 65 mmHg en la ausencia de sepsis, shock cardiogénico o hemorrágico). Además, los pacientes tratados con IECA/ARA-II tuvieron un mayor uso de inotrópicos en el posoperatorio y una estancia más larga en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Por todo esto, la suspensión de los IECA/ARA-II antes de la cirugía cardiaca presenta una indicación I-C⁶. En el caso concreto del valsartán, con una vida media de 6-9 h, se recomienda su suspensión 24 h antes de la intervención.

Por otro lado, en las guías europeas de 2022 sobre cirugía no cardiaca⁷ también se menciona la necesidad de suspender los IECA/ARA-II 24 h antes de la cirugía, para evitar el riesgo de hipotensión perioperatoria⁸⁻¹⁰ sin incrementar el riesgo de mortalidad.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: elenafortunyfrau@gmail.com (E. Fortuny).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2024.03.001>

2605-1532/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

En cuanto a la vasoplejía asociada a la cirugía cardíaca, pese a que su fisiopatología todavía no se comprende completamente, presenta una incidencia de entre el 8-25%, con un impacto significativo en la morbilidad al prolongar la estancia en la UCI y aumentar la necesidad de terapia renal sustitutiva y la mortalidad posoperatoria¹¹. Esta complicación aparece con frecuencia en el posoperatorio de trasplante cardíaco. Se especula su origen en múltiples vías vasodilatadoras, además de una disminución de respuesta a los vasopresores endógenos. Se piensa que su aparición es multifactorial, y que se relaciona con la edad, el sexo, la presencia de dispositivos de asistencia ventricular izquierda previos a la intervención, la anemia, la esternotomía, la enfermedad renal crónica, el tiempo de circulación extracorpórea, el estado proinflamatorio, así como niveles elevados de bradicinina¹¹. Este último motivo hace sospechar de su asociación con los IECA y, en menor medida, ARA-II.

Hoy en día no existen datos específicos sobre el efecto pericirugía cardíaca de los ARNI. Sin embargo, por su potencia hipotensora y al haberse descrito casos de vasoplejía asociados a su uso (especialmente en cirugía de trasplante cardíaco), actualmente se extrapola para los ARNI la misma recomendación que para los IECA/ARA-II. Es decir, se aconseja su suspensión antes de la cirugía cardíaca⁶.

Con el propósito de arrojar algo de luz al respecto, en un artículo publicado recientemente en REC: *CardioClinics*, Guílón et al.¹² llevan a cabo una revisión sistemática sobre el impacto clínico del uso de ARNI en el entorno pericirugía cardíaca.

Tras valorar 1.057 artículos, solo 3¹³⁻¹⁵ cumplían los requisitos para ser incluidos en la revisión. Aun así, los 3 son estudios no aleatorizados ni cegados, y uno de ellos es de un solo brazo. La edad media es similar en los 3 estudios (51,7 a 56,3 años) con mayoría de varones, la cirugía cardíaca mayoritaria es el trasplante cardíaco y la medicación concomitante más frecuente, los diuréticos y los bloqueadores beta. En cuanto a los resultados clínicos, se analizan diferentes variables: la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días, la estancia hospitalaria y estancia en la UCI, la duración de la intubación orotraqueal, la vasoplejía posoperatoria, así como la necesidad de terapia renal sustitutiva.

A pesar de no estar recogidas todas las variables en los 3 estudios, con la información disponible no se observan diferencias en función de la suspensión o no de ARNI en cuanto a la duración de la hospitalización o del ingreso en la UCI, tiempo de intubación orotraqueal, desarrollo de vasoplejía posoperatoria o necesidad de terapia de reemplazo renal.

En el estudio de Haider et al.¹³ en el que se incluyen pacientes intervenidos de trasplante cardíaco (73%) o implante de dispositivo de asistencia ventricular (27%), se comunica una menor tasa de mortalidad a 30 días en los pacientes tratados ininterrumpidamente con sacubitrilo-valsartán o con otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) respecto al grupo sin tratamiento (13,6 frente a 19,4 frente a 62,5%), lo que parece cuestionar la evidencia disponible hasta el momento. Sin embargo, en el análisis multivariante solo se mantiene una reducción significativa de la mortalidad a 30 días en el grupo de tratamiento con otros inhibidores del SRAA y no con el uso de ARNI, lo que indica un control inadecuado de los factores de confusión.

Por contra, los pacientes pretratados con ARNI muestran tendencia a requerir tratamiento posoperatorio más prolongado con noradrenalina que los pretratados con IECA/ARA II o aquellos sin fármacos bloqueadores del SRAA (7,1 días frente a 4,7 días frente a 3,9 días). En todo caso, no se alcanza la significación estadística, lo que puede estar relacionado con el insuficiente tamaño muestral¹³.

En el estudio de Peng et al.¹⁴ no se aportan datos sobre el momento de suspender y reiniciar el tratamiento de sacubitrilo-valsartán (análisis de los datos 7 días antes y 7 días después de la cirugía), además de presentar un solo brazo de tratamiento sin grupo de control.

A pesar de que varias características clínicas ya mencionadas parecen mostrar una asociación con mayor incidencia de vasoplejía, en el análisis multivariante realizado en el estudio de Domínguez et al.¹⁵, solo se relaciona de forma estadísticamente significativa con los niveles altos de creatinina pretrasplante (*odds ratio*, 6,2; intervalo de confianza del 95%, 1,08-34,5; $p=0,04$). Respecto a la mortalidad intrahospitalaria, la estancia en UCI y la duración de la hospitalización, con las limitaciones derivadas del tamaño muestral, en este estudio no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento: el grupo de mantenimiento del sacubitrilo-valsartán (14 pacientes) frente al grupo de control sin tratamiento (82 pacientes)¹⁵.

Como ya se habrá podido intuir, aunque los 3 estudios presentan un bajo índice de heterogeneidad, los resultados obtenidos en este metaanálisis parten de una baja calidad de evidencia con un gran riesgo de sesgo. Los objetivos primarios de los diferentes estudios que componen el metanálisis son distintos, lo que dificulta la extrapolación de los resultados. Como consecuencia, el tamaño muestral es pequeño para la mayoría de las variables analizadas, y solo Domínguez et al.¹⁵ aportan datos sobre la duración de la estancia en UCI o de la intubación orotraqueal.

Además, la mayoría de las cirugías cardíacas incluidas en los estudios corresponden a trasplantes cardíacos: un 100% de las cirugías son trasplantes cardíacos en Domínguez et al.¹⁵ y un 73% de la muestra en el estudio de Haider et al.¹³, lo que dificulta generalizar estos resultados a otro tipo de cirugías cardíacas más frecuentes en nuestro día a día. Interesa añadir que en uno de los estudios¹³ no se registró el estado volémico de los pacientes, dato fundamental para poder hablar de vasoplejía y descartar el *shock* hemorrágico como causante del deterioro hemodinámico del paciente.

Por último, los grupos analizados en esta revisión son bastante heterogéneos. Los pacientes en el grupo de tratamiento con ARNI se encontraban más estables, con una menor proporción en clasificación INTERMACS I/II (el 7,1 frente al 31,7% del grupo de control) y menor proporción de cirugía emergente¹⁵.

A modo de conclusión, la falta de estudios aleatorizados y controlados limita nuestra capacidad para formular recomendaciones sólidas que modifiquen nuestra práctica clínica diaria respecto al uso de ARNI en el periodo perioperatorio de cirugía cardíaca. Se requiere de más investigación y evidencia científica de calidad para comprender mejor el papel de los ARNI en este escenario clínico tan habitual. Las recomendaciones vigentes aconsejan la suspensión del sacubitrilo-valsartán 24 h antes de la cirugía cardíaca y su reintroducción de manera

precoz⁶, probablemente la estrategia más prudente hasta tener los datos de estudios de calidad.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

E. Fortuny declara haber recibido pagos por ponencias por parte de Novartis y Rovi. El resto de los autores no tienen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Incidence, predictors, and outcomes associated with hypotensive episodes among heart failure patients receiving sacubitril/valsartan or enalapril: The PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004745.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726.
- Mangieri A. Renin-angiotensin system blockers in cardiac surgery. *J Crit Care.* 2015;30:613-618.
- Zou Z, Yuan HB, Yang B, et al. Perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers for preventing mortality and morbidity in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016:CD009210.
- Zhang Y, Ma L, et al. Effect of preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitor on the outcome of coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47:788-795.
- Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53:5-33.
- Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43:3826-3924.
- Shiffermiller JF, Monson BJ, Vokoun CW, et al. Prospective randomized evaluation of preoperative angiotensin-converting enzyme inhibition (PREOP-ACEI). *J Hosp Med.* 2018;13:661-667.
- Roshanov PS, Rochwerf B, Patel A, et al. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: An analysis of the Vascular events in noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN Prospective Cohort. *Anesthesiology.* 2017;126:16-27.
- Hollmann C, Fernandes NL, Biccard BM. A systematic review of outcomes associated with withholding or continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers before noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2018;127:678-687.
- Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: incidence, etiology, and clinical importance. *J Card Surg.* 2000;15:347-353.
- Gilón L, Davila V, Muñoz Ó, García Á, Cáceres E. Clinical outcomes associated with the use of sacubitril/valsartan in the perioperative period of patients undergoing cardiac surgery: A systematic review. *REC: CardioClinics.* 2024, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2024.01.004>.
- Haider L, Hugon-Vallet E, Constantin JP, Riad Z, Sebbag L, Mewton N. ARNI pre-operative use and vasoplegic syndrome in patients undergoing heart transplantation or left ventricular assist device surgery. *Med Sci (Basel).* 2021;10:2.
- Peng W, Li X, Lin Y. Application and evaluation of sacubitril/valsartan in patients with cardiac insufficiency during perioperative period of cardiac surgery. *Exp Ther Med.* 2022;24:504.
- Domínguez JM, García-Romero E, Pàmies J, et al. Incidence of vasoplegic syndrome after cardiac transplantation in patients treated with sacubitril/valsartan. *Clin Transplant.* 2020;34:e13994.