

# Actualidad en CARDIOLOGÍA CLÍNICA

SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE  
CARDIOLOGÍA

Sección de  
Cardiología  
Clínica

Abril 2018

## EDITORIAL

### Previnendo la progresión de la insuficiencia cardiaca

Dr. Carlos Escobar Cervantes

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz, Madrid



Tanto las hospitalizaciones como la mortalidad por insuficiencia cardiaca (IC) continúan siendo muy elevadas en la actualidad. Así, en el registro ESC-HF Pilot, en los pacientes que ha-

bían ingresado por IC aguda, la mortalidad por cualquier causa al año fue del 17,4% y la tasa anual de hospitalización del 43,9%. En el paciente con IC crónica, estas cifras fueron del 7,2% y 31,9%, respectivamente<sup>1</sup>. Se han descrito varios motivos que podrían explicar, al menos en parte, estas cifras tan dramáticas, y que incluyen, entre otros, el diagnóstico tardío, el tratamiento insuficiente (no empleo de los fármacos apropiados, dosis insuficientes), la no identificación de los factores precipitantes, o una pobre coordinación entre niveles asistenciales<sup>2</sup>.

Aunque las unidades de IC han demostrado su eficacia<sup>3</sup>, la realidad es que un gran número de pacientes con IC son habitualmente atendidos por el cardió-

logo clínico. Como muestran los datos del registro ESC-HF Pilot, los pacientes con IC atendidos en las consultas ambulatorias tienen un riesgo elevado de progresión de la enfermedad, con tasas elevadas de muerte y hospitalización<sup>1</sup>.

El estudio PARADIGM-HF demostró que sacubitrilo/valsartán mejora el pronóstico del paciente con IC frente al tratamiento estándar (enalapril), sobre todo en el paciente ambulatorio<sup>4</sup>. En consecuencia, el cardiólogo clínico debe conocer en qué pacientes se debería emplear, así como sus particularidades de uso.

En definitiva, la labor del cardiólogo clínico es imprescindible para prevenir la progresión de la IC en el paciente ambulatorio.

#### Referencias

1. Maggioni AP et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15:808-17.
2. Barrios V et al. Programa "Manejo de la IC en cardiología y en AP" (MICCAP): mejorando el manejo del paciente con IC. *Semergen.* 2018 (en prensa).
3. Anguita M et al. Tipología y estándares de calidad de las unidades de IC: consenso científico de la SEC. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:940-50.
4. McMurray JJ et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.

## La insuficiencia cardiaca en la consulta del cardiólogo clínico

Dr. Juan José Gómez Doblás

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga



En la cardiología actual, inmersa en un proceso de superespecialización, es necesario fijar el rol del cardiólogo clínico. El cardiólogo está constantemente evaluando y tratando a pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) o en riesgo de tenerla. En los últimos años se han desarrollado las unidades de IC de carácter multidisciplinar con resultados indudables. Recientemente se ha establecido una definición de la tipología y estándares de calidad de las unidades de IC en España. Se definen tres tipos por su nivel de

complejidad (Unidades Comunitarias, Especializadas y Avanzadas)<sup>1</sup>. El papel del cardiólogo clínico no especializado en IC quedaría restringido a las unidades comunitarias. La IC es un problema sin embargo de una magnitud muy relevante en nuestro país<sup>2</sup>. Esto la hace inabarcable para las unidades de IC tal como se estructuran actualmente. Por tanto, el papel del cardiólogo clínico como bisagra y eje fundamental entre las unidades especializadas de IC y atención primaria u otras especialidades es básica.

Nuestro papel es indudable en el diagnóstico sindrómico, en el diagnóstico etiológico y de los factores desencadenantes, así como en el manejo terapéutico y su seguimiento. Asimismo, se debe hacer una clasificación funcional del paciente (grados NYHA) y también de la función ventricular.

El diagnóstico etiológico de la IC se debe basar en una anamnesis y exploración detallada junto con la realización de las pruebas complementarias que esta nos sugiera. En nuestro medio, la cardiopatía isquémica es la

causa más frecuente de IC, aunque la HTA es la causa directa o el factor de riesgo en numerosos casos, otras etiologías son valvulopatías, arritmias, consumo de tóxicos, post-QT, diabetes, etc. Entre los factores desencadenantes destacan el incumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas recomendadas, la no adherencia al tratamiento, la ingesta de fármacos descompensadores y las infecciones o arritmias. Es también importante valorar las comorbilidades asociadas.

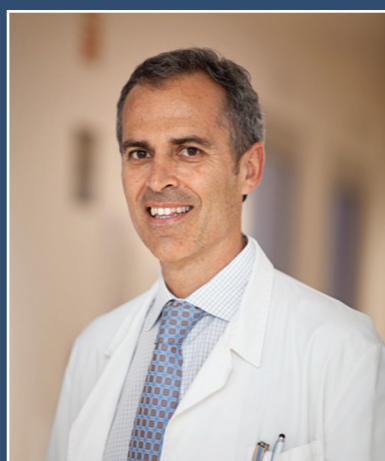
La definición actual de la IC se limita a las fases de la enfermedad en que los síntomas clínicos son evidentes pero el cardiólogo clínico también debe actuar antes. Previo a la manifestación de los síntomas, los pacientes pueden presentar anomalías cardiacas estructurales o funcionales asintomáticas (disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo), que son precursoras de la IC. La identificación de estas anomalías es importante porque se relacionan con peores resultados, y la instauración de tratamiento en esta fase podría reducir la

mortalidad de los pacientes. El papel del cardiólogo clínico es también necesario en los pacientes que están en situación estable tras un evento y que tras quizás ser valorados en una unidad de IC avanzada deben retornar al seguimiento por su cardiólogo.

En resumen, el cardiólogo clínico sigue teniendo un papel relevante en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del paciente con IC en estrecha colaboración con las unidades de IC donde estas existan, y con atención primaria u otras especialidades.

#### Referencias

1. Anguita M et al. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:940-50.
2. Anguita M et al. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1041-9.
3. Ponikowski et al. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:1167.e1-e85.
4. Simpson, J et al. *Journal of the American College of Cardiology* Mar 2017, 69 (11 Supplement) 919; DOI: 10.1016/S0735-1097(17)34308-5.



# Insuficiencia cardiaca en el paciente ambulatorio: ¿de verdad estables?

Dr. Juan Cosín Sales  
Servicio de Cardiología. Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Esta *newsletter* se podría terminar muy pronto con una respuesta negativa, por que como veremos, el paciente con insuficiencia cardiaca (IC) es un paciente estable hasta que deja de serlo, que suele ser lo habitual (Figura). Para empezar, vamos a definir la estabilidad del paciente con IC. Las guías NICE<sup>1</sup> la definen como aquel paciente que no ha sufrido ingresos hospitalarios ni ajustes en la medicación desde la última revisión ambulatoria. En esta definición se incurre en una contradicción al hablar de la ausencia de ajuste del tratamiento, ya que como veremos, uno de los factores que se asocia con un peor pronóstico en estos pacientes supuestamente estables es la inercia terapéutica, es decir, no optimizar el tratamiento al pensar que el paciente está bien.

Uno de los trabajos iniciales que evaluó el riesgo de estos pacientes con IC “estable” fue este análisis de la población del condado de Olmsted<sup>2</sup>. Entre estos pacientes, aquellos en el estadio C de la clasificación AHA/ACC (es decir, sintomáticos), se subdividieron en C<sub>1</sub> (más estables, sin cumplir criterios de IC de Framingham) y C<sub>2</sub> (aquellos con criterios de IC de Framingham). Como podría ser esperable, la mortalidad a los 5 años era mayor en aquellos con más síntomas o signos (estadio C<sub>2</sub>) a pesar de un tratamiento optimizado (mortalidad a 5 años del 40%), pero en aquellos sin signos o síntomas de Framingham (estadio C<sub>1</sub>), la mortalidad

a 5 años era del 22%, muy por encima de aquellos pacientes con cardiopatía como disfunción sistólica pero sin IC (estadio B), cuya mortalidad a 5 años era solo del 4%. En este estudio podemos comprobar como la estabilidad no significa baja mortalidad. Más recientemente, un subanálisis del estudio PARADIGM-HF<sup>3</sup> nos confirma estos datos. En él evalúan el pronóstico de los pacientes que no habían tenido ningún ingreso previo por IC antes de randomizarse. Hay que recordar que muchos pacientes estaban en clase II y el 37% del total no había tenido ninguna hospitalización previa. Pues bien, en estos pacientes, que eran los más estables, durante el seguimiento medio de 27 meses, el 20% sufrió un evento primario (hospitalización por IC o muerte cardiovascular) y el 17% murió. En el 51% de estos pacientes más estables que murieron durante el estudio, el evento principal fue la muerte CV, y el 60% de esas muertes CV fueron muertes súbitas cardiacas.

Son muchas las causas que confieren este aumento progresivo del riesgo de complicaciones en el paciente con IC aparentemente estable, ya que habitualmente aunque el paciente se encuentra bien, existe una progresión subclínica de la enfermedad. Los principales determinantes de esta progresión son la apoptosis de los cardiomiocitos, el daño mitocondrial, irregularidades en el calcio intracelular, el estrés de pared, la fibrosis miocárdica progresiva y

a nivel extracardiaco, la activación neurohormonal<sup>4</sup>. Todos estos mecanismos provocan un daño miocárdico progresivo, que se manifiesta biológicamente como una elevación de biomarcadores. De hecho, una forma de poder estratificar entre los pacientes teóricamente estables, sería determinar los biomarcadores en su seguimiento, como por ejemplo la troponina o los péptidos natriuréticos. La normalidad de sus niveles y/o la ausencia de elevaciones en el seguimiento se ha relacionado con mejor pronóstico y menor riesgo de hospitalizaciones<sup>5,6</sup>. En este mismo sentido, entre los pacientes con IC “estable” también tienen un mejor pronóstico aquellos que mejoran o normalizan su fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el seguimiento<sup>7</sup>.

Frecuentemente conseguimos esta falsa estabilidad clínica a base de tratamiento diurético, ya que alivia los síntomas, pero el uso mantenido de diuréticos, también se relaciona con peor pronóstico. Dini FL *et al.*<sup>8</sup> analizaron la importancia de los diuréticos en el paciente aparentemente asintomático y sin congestión, es decir, “estable”. El hecho de que este paciente precise diuréticos para alcanzar dicha situación clínica es un indicador de mayor gravedad y peor pronóstico, reflejando que dicha estabilidad no es real. Además, el uso mantenido de diuréticos se relaciona con un aumento de la morbilidad, especialmente empeoramiento de la función renal e hipotensión, que complica la introducción de nuevos fármacos que realmente sí mejoran el pronóstico (IECA, ARA-II, BB, ARM o INRA).

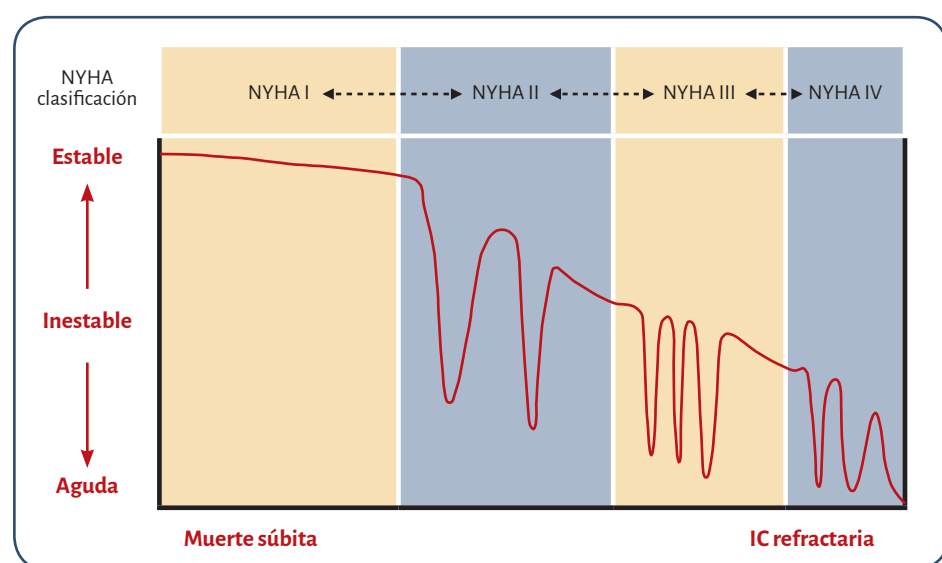
Directamente relacionado con el punto anterior, uno de los problemas que tienen estos pacientes es lo que nos muestra el registro multicéntrico alemán REFLECT<sup>9</sup>. Aquellos pacientes más estables y con menor grado funcional son los que tienen menos optimizado su tratamiento, relacionándose con un peor pronóstico. También, el subanálisis del estudio PARADIGM-HF antes comentado<sup>3</sup>, mostró que, en estos pacientes más estables, respecto a enalapril, el uso de sacubitrilo-valsartán reducía en un 19% el riesgo del evento primario (muerte CV e ingresos por IC) y en un 25% la mortalidad cardiovascular.

Con todo ello, parece que la estabilidad en el paciente con IC no es real, y será de gran importancia la correcta optimización del tratamiento en cualquier estadio de la enfermedad.

## Referencias

1. NICE GUIDANCE: Chronic heart failure in adults: management <https://bit.ly/2nai8Lg>.
2. Ammar KA *et al.* Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages. Application of the American College of Cardiology/ American Heart Association Heart Failure Staging Criteria in the Community. *Circulation* 2007;115:1563-70.
3. Solomon SD *et al.* Efficacy of Sacubitril/Valsartan Relative to a Prior Decompensation: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2016; 4:816-822.
4. Sabbah HN. Silent disease progression in clinically stable heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19, 469-478.
5. Latini R *et al.* Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242-1249.
6. Masson S *et al.* Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:997-1003.
7. Ruiz-Zamora I *et al.* Incidence and prognosis implications of long term left ventricular reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016;203:1114-1121.
8. Dini FL *et al.* Association of furosemide dose with clinical status, left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and outcome in clinically stable patients with chronic systolic heart failure. *Congest Hear Fail* 2012;18:98-106.
9. Böhm M *et al.* Treatment of heart failure in real-world clinical practice: findings from the REFLECT-HF registry in patients with NYHA class II symptoms and a reduced ejection fraction. *Clin Cardiol* 2015;38:200-207.
10. Gheorghiade M *et al.* Pathophysiologic Targets in the Early Phase of Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96:11G-17G.

Figura. Evolución habitual del paciente con IC (adaptado de Gheorghiade M *et al.* 2005)<sup>10</sup>.







# Papel de sacubitrilo-valsartán en el paciente ambulatorio

Dr. Vivencio Barrios Alonso

Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Sacubitrilo-valsartán es el primer fármaco de su clase autorizado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) sintomática (NYHA II-IV) con fracción de eyección (FE) reducida ( $\leq 40\%$ ). El estudio PARADIGM-HF demostró que en estos pacientes el uso de sacubitrilo-valsartán (97 mg/103 mg dos veces al día) frente a enalapril (10 mg dos veces al día), añadidos al tratamiento estándar redujo un 20% la tasa de muerte u hospitalización (objetivo primario), disminuyendo la tasa de mortalidad del 16% tras una mediana de seguimiento de 27 meses<sup>1</sup>.

Basado en estos resultados obtenidos frente a enalapril, uno de los tratamientos estándar de la IC, la EMA y la FDA autorizaron en 2015 la utilización de sacubitrilo-valsartán en IC sintomática con FE reducida. Posteriormente tanto las guías de IC de la ESC como las de la ACC/AHA otorgaron una recomendación clase I con nivel de evidencia B para el uso de sacubitrilo-valsartán en IC con FE reducida<sup>2,3</sup>.

La introducción de nuevos fármacos en IC a nivel ambulatorio re-

quiere seguir algunas precauciones para trasladar los resultados positivos de los ensayos clínicos a los pacientes de forma segura.

El principal gasto sanitario asociado al tratamiento de la IC se deriva de las hospitalizaciones, y sacubitrilo-valsartán redujo las hospitalizaciones por IC desde el primer mes de tratamiento, y demostró mejoría en la calidad de vida<sup>4</sup>.

## 1. A quién tratar

El estudio PARADIGM-HF incluyó pacientes con IC sintomática y péptidos natriuréticos elevados, manejados a nivel ambulatorio y tratados de forma estable con IECA/ARA-II. Es importante verificar las cifras de tensión arterial (PAS  $\geq 100$  mmHg), potasio ( $\leq 5,4$  mmol/l) y función renal (TFGe  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) previo a su inicio.

La IC es una enfermedad progresiva, por lo que cuanto antes tratemos de forma óptima al paciente, mayores beneficios obtendrá a largo plazo. El 70% de los pacientes incluidos en el estudio PARADIGM-HF

se encontraban en clase funcional NYHA II, y según el análisis de subgrupos pre-especificado fueron estos quienes mayor beneficio absoluto obtuvieron, lo que refuerza la importancia de optimizar el tratamiento en fases precoces.

Un análisis *post hoc* reciente ha mostrado que, en comparación con enalapril, sacubitrilo/valsartán mejoró de manera significativa casi todos los parámetros del cuestionario KCCQ tanto en las esferas física como social, particularmente en la capacidad de los pacientes para mantener relaciones íntimas/sexuales y en tareas domésticas. Los beneficios para la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) se observaron desde los ocho meses hasta el final del seguimiento.

## 2. Cómo tratar (inicio del tratamiento y titulación)

La dosis recomendada de inicio de sacubitrilo-valsartán es 100 mg (49 mg/51 mg) dos veces al día (Figura); en pacientes tratados con IECA se debe realizar un periodo de lavado de 36 horas para evitar potenciar el riesgo de angioedema por inhibición combinada de la degradación de bradicinina<sup>5</sup>.

El estudio TITRATION demostró que es posible utilizar una estrategia más conservadora en pacientes previamente tratados con dosis bajas de IECA o ARA-II, proponiéndose una dosis inicial de 50 mg (24 mg/26 mg) dos veces al día, escalando al cabo de 3-4 semanas a 100 mg (49 mg/51 mg) dos veces al día<sup>6</sup>. El objetivo en todos los casos debe ser alcanzar la dosis de 200 mg (97 mg/103 mg) dos veces al día, siempre que sea posible.

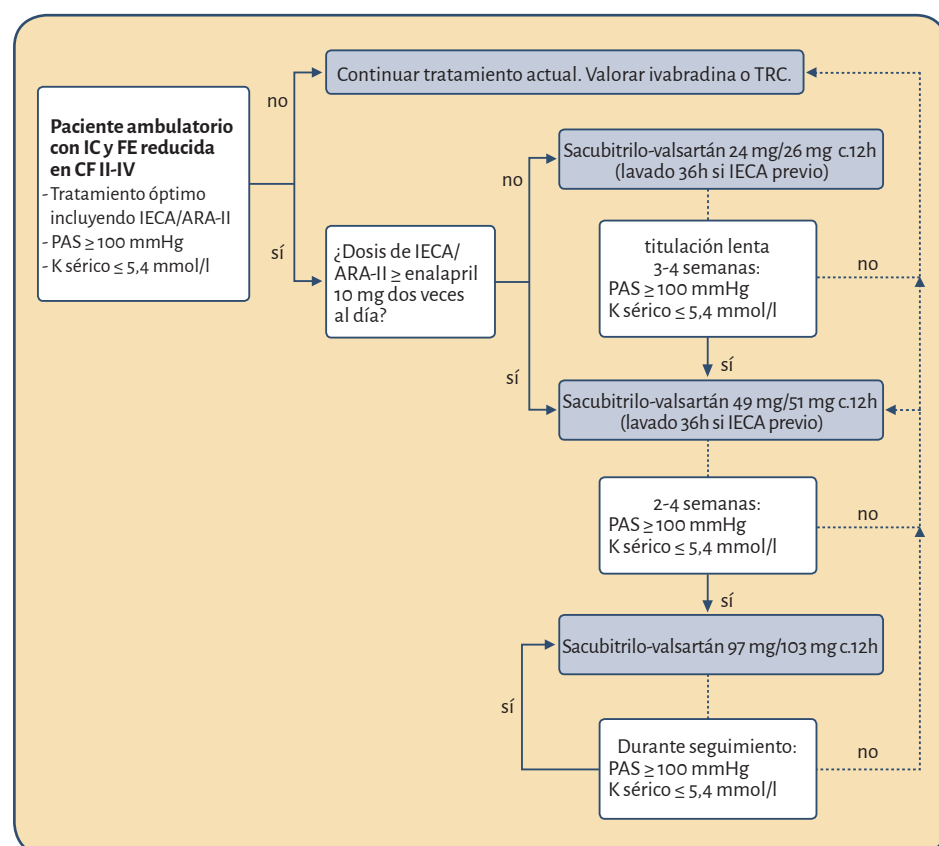
## 3. Aspectos prácticos del seguimiento ambulatorio

Es importante tener en cuenta que sacubitrilo-valsartán puede incrementar los niveles de BNP en ausencia de deterioro de la IC. Esto es debido al efecto del sacubitrilo sobre la inhibición de la neprilisina, que al encontrarse involucrada en la degradación del BNP ve disminuida su función.

Sacubitrilo-valsartán presentó un mejor perfil de seguridad que enalapril en cuanto empeoramiento de la función renal o hiperpotasemia en el estudio PARADIGM-HF. No obstante, se observó una mayor incidencia de hipotensión sintomática, por lo que durante la fase de titulación es preciso considerar la concomitancia de otros fármacos hipotensores e instruir al paciente y cuidadores en la toma domiciliaria de presión arterial. Al igual que con los IECA, es aconsejable realizar una monitorización clínica y analítica durante los primeros meses. En caso de aparición de efectos adversos significativos se aconseja un ajuste de los medicamentos concomitantes, reducir o interrumpir dosis, reinstaurando la dosis superior posteriormente siempre que sea posible.

En definitiva, el paciente ambulatorio con IC y FE reducida está en situación de riesgo, siendo sacubitrilo-valsartán el mejor tratamiento disponible para evitar la progresión a fases más avanzadas, disminuir hospitalizaciones por IC y lograr mejoría sintomática. La mejora en la actividad física y social combinada de los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán respecto a enalapril fue equivalente a una diferencia de nueve años en el impacto sobre el envejecimiento<sup>7</sup>.

Figura. Propuesta de algoritmo para el tratamiento del paciente ambulatorio con IC en clase funcional NYHA II-IV y FE reducida.



## Referencias

- McMurray JJ et al. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
- Ponikowski P et al. Eur Heart J (2016) 37, 2129-2200.
- Yancy CW et al. J Am Coll Cardiol. 2016 Sep 27;68(13):1476-1488.
- Packer et al. Circulation. 2015;131(1):54-61
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacubitrilo/valsartán (Entresto®) <https://bit.ly/2qnRz5B>
- Senni M et al. Eur J Heart Fail. 2016 Sep;18(9):1193-202.
- Chandra A et al. JAMA Cardiol. 2018.
- Ficha técnica Entresto (R). Fecha de revisión del texto 04/2018.



# Manejo práctico de sacubitrilo-valsartán en la consulta del cardiólogo

Dra. Adriana Saltijeral Cerezo  
Servicio de Cardiología. Hospital del Tajo, Aranjuez, Madrid

A continuación, intentaré resaltar las principales características de la combinación de sacubitrilo-valsartán, que nos ayudarán a optimizar el tratamiento de nuestros pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) crónica sintomática con fracción de eyección reducida.

Hay 3 presentaciones:

- 24 mg/26 mg (dosis baja)
- 49 mg/51 mg (dosis de inicio)
- 97 mg/103 mg (dosis objetivo)

El algoritmo, esquematiza la pauta de inicio y titulación de sacubitrilo-valsartán según las características de nuestro paciente. Recordemos que en aquellos pacientes con uso previo de IECA, debemos suspender su uso 36 horas antes del inicio de sacubitrilo-valsartán. En caso de uso de ARA-II, simplemente remplazaremos su uso por la combinación, sin necesidad de un periodo de lavado.

Tras la administración oral, los metabolitos del fármaco se excretan en orina y heces. Las alteraciones renales y hepáticas nos obliga a considerar ajustes de las dosis, como lo vemos en la Tabla.

## Pacientes con edad avanzada

Son una población especial y no poco frecuente. La dosis debe estar en línea con la función renal. El efecto adverso más frecuente es la hipotensión sintomática. Es importante recordar que no debemos iniciarlo con PAS < 100 mmHg.

## Pacientes con enfermedad renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas de sacubitrilo/valsartán (24 mg/26 mg dos veces al día). Esta misma dosis sería la recomendada para iniciar tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) aunque se debe usar con precaución en estos pacientes. No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadio final y no se recomienda su uso.

Unas publicaciones recientes de subanálisis del PARADIGM-HF han mostrado que sacubitrilo/valsartán ralentiza el deterioro renal comparado

con enalapril, especialmente en pacientes diabéticos, y que mejoró las variables renales y cardiovasculares, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Este beneficio fue independiente de la función renal del paciente, incluso en pacientes con insuficiencia renal en estadio 3b.

## Hipotensión arterial cuando monitorizamos al paciente

Debemos valorar los fármacos concomitantes, el estado de la volemia y la presencia de congestión en el paciente. Podemos reducir la dosis del diurético y reevaluar. Si a pesar de esto persiste sintomático, se puede reducir temporalmente la dosis o incluso interrumpirla y posteriormente reevaluar al paciente para un nuevo intento de titulación al alza de la dosis.

## Hiperpotasemia

No se recomienda iniciar el fármaco con un nivel de potasio superior a 5,4 mmol/l. Debemos monitorizar los niveles de este electrolito especialmente en población con riesgo de insuficiencia renal, diabetes mellitus o hipoadosteronismo.

En caso de hiperpotasemia, podemos valorar un ajuste de medicamentos concomitantes que la favorezcan o disminuir temporalmente la dosis del fármaco o incluso interrumpirlo con niveles de potasio superiores a 5,4 mmol/l.

## Interacciones farmacológicas

Debemos recordar que sacubitrilo/valsartán está contraindicado en combinación con IECA porque puede aumentar el riesgo de angioedema. Antes de iniciar su uso, los IECA se deben suspender 36 horas antes.

Está contraindicada la combinación con aliskiren en pacientes con DM o con IR (TFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y

no se recomienda la combinación con ARA-II de forma simultánea.

Se recomienda precaución cuando se administre en combinación con estatinas, aunque no se ha observado interacción con simvastatina.

Precaución con la combinación con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, pues puede observarse reducción de la presión arterial.

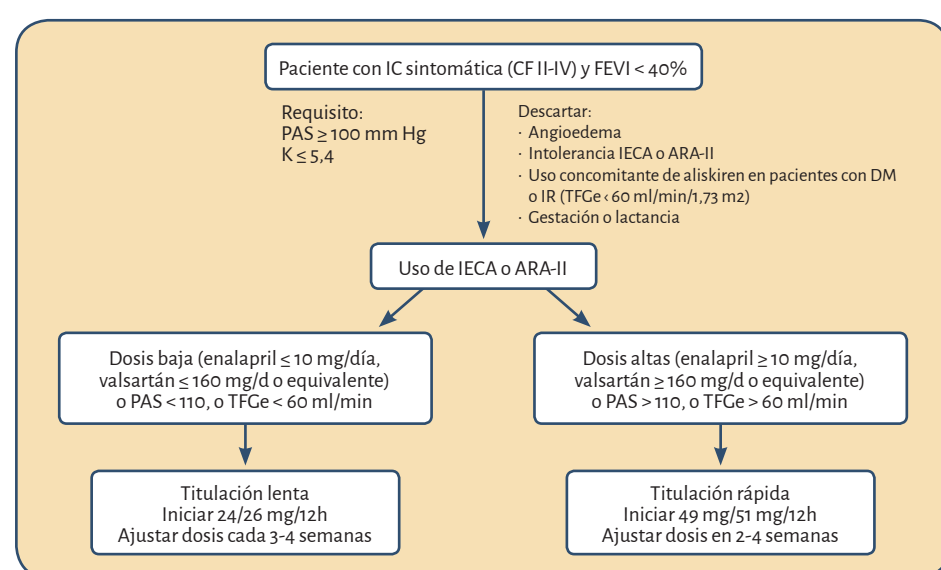
En combinación con AINE, se recomienda monitorizar la función renal por riesgo del empeoramiento de su función.

## Puntos clave en el seguimiento del paciente

- Monitorizar la presión arterial, el potasio sérico y la creatinina.
- En caso de hipotensión o hiperpotasemia superior a 5,4 mmol/l, valorar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento, según sea conveniente.
- El BNP no es un biomarcador adecuado para valorar la IC en pacientes tratados con este fármaco.
- En la práctica clínica, recordar que sacubitrilo-valsartán tiene un manejo similar al de un IECA.

## Referencias

1. Vardeny O et al. Eur J Heart Fail. 2016;18:1228-34.
2. Jhund PS et al. Eur Heart J. 2015;36:2576-84.
3. Vardeny O et al. J Card Fail. 2016;22:S34.
4. Novartis Europharm Limited. Ficha Técnica de Entresto [citado 1 Nov 2016]. Madrid: AEMPS; 2016. Disponible en: www.aemps.gov.es
5. Damman K et al. JACC Heart Fail. 2018;
6. Packer M et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018
7. Yancy CW et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(2):201-30.



Insuficiencia renal	Leve (TFGe 60-90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Moderada/grave (TFGe < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Estadio final
	"o"	"o"	"o"
Insuficiencia hepática	Leve (Child-Pugh A)	Moderada (Child-Pugh B)	Grave (Child-Pugh C)
Recomendación	No requiere ajuste de dosis Iniciar con 49/51 mg/12h	Iniciar con 24/26 mg/12h	No se recomienda su uso

Con la colaboración de:



1806059523