

WORKSHOP DE INSUFICIENCIA CARDIACA

Estudio CHARM

Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity

Discusión y crítica

Coordinador

Guillermo Bortman

Presentador

Sergio V. Perrone

Panelistas invitados

Miguel Bustamante Labarta, Alfredo D'Ortencio, Diego Echazarreta, Omar Gabrielli, Javier Marino, Jorge Méndez, Raúl Oliveri, Cecilia Perel, Carlos Poy, Héctor Tacchi, Norberto Vulcano

Introducción

El Dr. Guillermo Bortman introduce al presentador del Estudio CHARM, el Dr. Sergio V. Perrone, realizando previamente una breve reseña del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), eslabón fundamental de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (IC):

Se sabe que la angiotensina II (AII) puede ser producida por distintas vías del SRAA, esta generación parece continuar a pesar del bloqueo de los inhibidores de la enzima de conversión (IECA), y así el bloqueo de estos receptores de la angiotensina presenta, teóricamente, un efecto más completo de inhibición de la AII.

Con respecto al bloqueo de los receptores angiotensínicos, los IECA tienen una acción determinada de bloquear o disminuir la metabolización de las bradicininas, y éstas ejercen una acción directa e indirecta sobre la vasodilatación, una acción antimitótica y otra antitrombótica; todas éstas son beneficiosas para el tratamiento de la IC.

Es de esperar entonces que la asociación de estos dos bloqueos sería de utilidad en el manejo de la IC.

¿Qué se ha logrado con la doble inhibición?

Hay varios estudios y algunos contradictorios. El *RESOLVD PILOT STUDY* mostró efectos favorables sobre la remodelación ventricular y la actividad neurohumoral.

En el estudio *Val-HeFT*, el valsartán (bloqueador del receptor de la AII) no mostró modificaciones en la mortalidad total y CV, pero sí evidenció una peor evolución con el doble bloqueo, en 1610 pacientes tratados.

Por otro lado, la IC sigue siendo la principal causa de internación en pacientes mayores de 65 años y esto va en aumento, lamentablemente. Además, el 35% al 50% de los pacientes con

ICC tienen función ventricular conservada o subnormal.

El Programa *CHARM* (Figura 1) fue especialmente designado y consiste en tres estudios en paralelo, independientes, integrados, randomizados, doble ciego, placebo controlado en tres poblaciones distintas, comparando candesartán (bloqueador del receptor de la AII) versus placebo en pacientes con IC sintomáticos (clase funcional II-IV).

La hipótesis del estudio CHARM es que el uso del candesartán reduce el riesgo de muerte por cualquier causa.

Los tres estudios son (Figura 2):

- 1.- El *CHARM Added*, en el cual se asocia un IECA al candesartán.
- 2.- El *CHARM Alternative* consiste en pacientes con una fracción de eyección (FE) menor al 40% que no toleran la administración de un IECA por algún motivo, efectos adversos, etc.
- 3.- El *CHARM Preserved* es un estudio que se realizó en pacientes que presentaban una FE mayor al 40% (o sea, normal o subnormal).

La presentación del estudio CHARM le corresponderá al Dr. Sergio V. Perrone, Jefe de la División Trasplante Intratorácico del Instituto FLENI de Buenos Aires, Argentina.

Presentación del Estudio CHARM

Dr. Sergio V. Perrone: La presentación del estudio CHARM es el inicio de un ciclo de convocatorias a colegas que son especialistas en el tema, para plasmar el análisis de grandes estudios

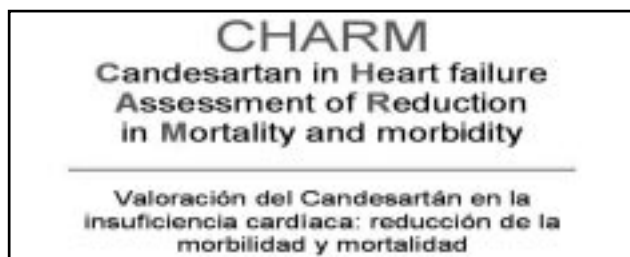


Figura 1



Figura 2

que se realizan en la población mundial, y los comentarios de profesionales que conocen su especialidad y conocen muy bien a la IC. El CHARM es un trabajo bastante interesante sobre todo en el análisis del bloqueo o la modulación del sistema neurohumoral (Fig. 1 y 2). El estudio tiene tres ramas: la *rama alternativa* (CHARM Alternative) que incluyó 2080 pacientes, la *rama adicional* (CHARM Added) con 2548, y la rama de condición de *función ventricular preservada* (CHARM Preserved) con 3025 pacientes. La rama alternativa era para aquellos pacientes con menos de 40% de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) que no toleraban un IECA. La rama adicional incluyó aquellos pacientes que recibían IECA, a los que se les agregó el candesartán. Y la rama preservada incluía a aquellos pacientes que tenían más de 40% de FEVI. Y los puntos finales primarios fueron (Fig. 3): muerte cardiovascular (CV), hospitalización de causa CV y para todo el programa fue el conjunto final primario de todas las causas de muerte. Los objetivos fueron evaluar los efectos del candesartán en cada uno de los 3 diferentes estudios sobre muerte CV u hospitalización por causa CV, y muerte por todas las causas de todo el programa. También había puntos finales secundarios como: eventos cardiovasculares mayores, mortalidad en pacientes con baja FE, análisis de efectos de las drogas sobre los nuevos casos de diabetes mellitus y por supuesto los análisis de efectos colaterales y efectos adversos. Intervinieron 618 centros en 26 países diferentes (Fig. 4), el reclutamiento de los pacientes se hizo entre marzo de 1999 y marzo de 2001, extendiéndose el seguimiento de los pacientes hasta fines de marzo de 2003 (Fig. 5). Conocidos colegas y cardiólogos reconocidos fueron miembros del comité ejecutivo y hubo un comité de clasificación de eventos finales independiente que clasificó todos los eventos (Fig. 6). La Figura 7 muestra un panorama de todos los países que intervinieron en él, todos los investigadores que intervinieron en el estudio y el número de pacientes enrolados en cada uno de los países, entre los que se destaca Canadá con 943 pacientes y Estados Unidos con 1800 pacientes. La tasa de reclutamiento



Figura 5

fue bastante rápida (Fig. 5). La rama adicional (IECA + candesartán) se completó mucho más rápido que las otras dos. Los criterios de inclusión eran (Fig. 8): pacientes mayores de 18 años que tienen IC clase funcional (CF) II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA), con niveles de creatinina que no superaran los 3 miligramos por decilitro y que el potasio no superara los 5,5 miliequivalentes por litro, sin estenosis renal, sin protección sintomática y que no estuvieran recibiendo bloqueantes de los receptores o moduladores de la angiotensina durante las dos semanas previas a su inclusión (Fig. 9). El incremento de la medicación, droga o placebo, fue revisado en forma escalonada tomando intervalos de una a dos semanas hasta los 6 meses de seguimiento (5 visitas), y luego, los pacientes fueron controlados cada cuatro meses hasta finales de marzo del 2003 (Fig. 10). Para tener una idea de las características basales de la población (Fig. 11), la edad media fue 66 años (muy similar en todos los grupos): 32% eran mujeres, con un 45-52% de los pacientes en CF II-III, FE VI media 39%, y buena función ventricular izquierda 54% en los pacientes de la rama preservada (Fig. 12). Con respecto a la historia médica: 53% de los pacientes tenían historia de infartos de miocardio, el 28% historia de diabetes,

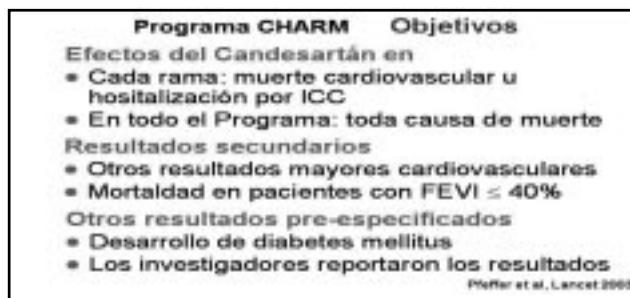


Figura 3



Figura 6



Figura 4

País	Coordinador	Pacientes	País	Coordinador	Pacientes
Australia	P. Aylward	227	Países Bajos	D.J. van Veldhuisen	430
Belg/Lux	J. Vanhaecke	349	Noruega	T. Gundersen	217
Canadá	R. S. McKelvie J.-L. Rouleau	943	Polonia	J. Kuch	215
Rep Checa	J. Hradec	194	Portugal	R. Seabra Gomes	53
Dinamarca	P. Thygesen	487	Rusia	A. Yuranev	260
Finlandia	M. Niemelä	102	Singapur	D. Zee Pin	62
Francia	A. Cohen-Solal	725	Sud Africa	A. Dalby	120
Alemania	R. Dietz	803	España	J. Soter-Soler	125
Hungría	I. Edes	204	Suecia	H. Persson	182
Islandia	A. Kristinsson	82	Suiza	G. Hess	88
Italia	A. Maggioni	151	Ruirlanda	A. Coats	281
Malasia	C. Lang	148	EEUU	J. Young	1.801
				M. Dunlap	

Número total de pacientes 7.601
McMurray et al, Eur J Heart Fail 2003

Figura 7

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Edad \geq 18 años • Insuficiencia cardíaca sintomática por lo menos desde hace 4 semanas (Clase II-IV New York Heart Association) 	<ul style="list-style-type: none"> • Creatininemia \geq 265 μmol/L (\geq 3 mg/dL) • Kalemia \geq 5,5 mmol/L • Estenosis bilateral de la arteria renal • Hipotensión sintomática • Bloqueador del receptor AT₁ dentro de tres semanas

Pfeffer et al, Lancet 2003

Figura 8

<ul style="list-style-type: none"> • Los IECA, los beta bloqueantes y la espirolactona han demostrado ser salvadores de vidas en pacientes con ICC • Estos pacientes presentan un alto riesgo de muerte cardiovascular e internaciones hospitalarias recurrentes por insuficiencia cardíaca • Los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II tipo 1 (AT₁) poseen un mecanismo farmacológico distinto para inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona • Los bloqueantes de los receptores AT₁ ofrecen el potencial para producir mejoras clínicas más allá y por encima de los IECA, así como una alternativa para aquellos que eran previamente intolerantes a los IECA
--

Pfeffer et al, Lancet 2003

Figura 9

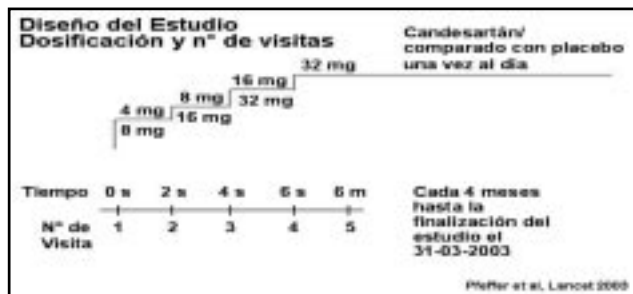


Figura 10

55% de hipertensión arterial, y el 27% poseía antecedentes de fibrilación auricular, o cursaban esta arritmia al momento de la randomización (Fig. 11).

La rama con función ventricular (FV) preservada tenía una media de FEVI de 54% y en la rama adicional la presión arterial de los pacientes fue más baja.

La medicación (Fig. 13), que recibían los pacientes era la siguiente: 41% con IECA; en la rama alternativa, ninguno toleraba los IECA; en la rama adicional todos recibían IECA; 19% de los pacientes con FE conservada tenían IECA; el 55% de los pacientes tenían beta bloqueantes; entre 80 y 90% de los pacientes recibían diuréticos; muy poca utilización de espirolactona, y esto es algo que estamos viendo muy frecuentemente en muchos estudios clínicos que aún la utilización de este fármaco no se ha masificado tanto como la utilización de los beta bloqueantes o de los moduladores de renina-angiotensina. Entre 40 y 50% recibían digital; 50 y 60% aspirina y cerca del 42% drogas para bajar los niveles de lípidos.

Rama Alternativa (Fig. 14 y 15)

Corresponde a los pacientes que no toleraban los inhibidores de enzima de la conversión (IECA) (2028 pacientes), divididos en 1013 para candesartán y 1015 para placebo, completaron el estudio una gran cantidad de pacientes (muy poca pérdida de pacientes en el seguimiento). Hubo una media de seguimiento de

	Alternative n=2028	Added n=2548	Preserved n=3023	Overall n=7599
Edad (años)	67	64	67	66
Mujeres (%)	32	21	40	32
Clase NYHA (%)				
II	46	24	60	45
III	49	73	38	52
IV	3	3	2	3
FEVI (%)	30	28	54	39
Historia Clínica (%)				
Infarto de miocardio	61	56	44	53
Diabetes	27	30	28	28
Hipertensión	50	48	64	55
Fibrilación auricular	26	26	29	27

McMurray et al, Eur J Heart Fail 2003

Figura 11

34 meses. Algunas diferencias para mirar con la población general (Fig. 16): la edad de este grupo alternativo era mayor que la del adicional, había un mayor porcentaje de mujeres, en ambos grupos, en el FV preservada y en el alternativo; y mayor cantidad de pacientes con antecedentes de infarto de miocardio. La medicación, como les decía, es bastante similar pero por supuesto ninguno de ellos toleraba la medicación con el IECA.

Es notoria la baja utilización de espirolactona en estos pacientes.

Las causas por las que los pacientes dejaron de utilizar los IECA fueron (Fig. 17): 70-75% de los pacientes debió suspenderla por tos, 14% por hipertensión arterial y un 10-13% por disfun-

	Alternative n=2028	Added n=2548	Preserved n=3023	Overall n=7599
FEVI (%)				
- Media	30	28	54	39
- Proporción \leq 40%	100	100	0	60
PAS/PAD (mm Hg)	130/77	125/75	136/78	131/77
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	74	74	71	73

McMurray et al, Eur J Heart Fail 2003

Figura 12

	Alternative n=2028	Added n=2548	Preserved n=3023	Overall n=7599
Tratamiento de base (%)				
IECA	0	100	19	41
Beta bloqueantes	55	56	56	55
Diuréticos	86	90	75	83
Espironolactona	24	17	12	17
Digitálicos	46	58	28	43
AAS	58	52	58	56
Hipolipemiantes	41	41	42	42

McMurray et al, Eur J Heart Fail 2003

Figura 13

CHARM-Alternative	
Objetivo	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar los efectos del candesartán en los pacientes con ICC sintomática e intolerancia a los IECA
	<ul style="list-style-type: none"> - Por lo menos el 20% de los pacientes con ICC no estaban recibiendo IECA, alrededor de la mitad (10%) de ellos debido a la intolerancia a IECA - A pesar de la intolerancia previa a otro inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el candesartán fue bien tolerado - En los pacientes con IC sintomática e intolerancia a IECA, el candesartán reduce la morbimortalidad cardiovascular

Granger et al, Lancet 2003

Figura 14

ción renal. La incidencia de edemas fue de un 4%. Las diferencias para el punto final primario (muerte CV u hospitalización por IC) fueron significativas a favor del candesartán con respecto al placebo (Fig. 18). Un análisis de los puntos finales primarios y secundarios fueron todos en beneficio del candesartán (Fig. 19), ya sea para muerte CV, hospitalización por IC (Fig. 20), muerte y hospitalización por IC e infarto agudo de miocardio (IAM), muerte CV, IC, IAM y *stroke*, muerte CV, IC y cirugía de revascularización, o angioplastia. Todos los puntos son en beneficio de la utilización de candesartán en el grupo alternativo del CHARM. Los pacientes que utilizaron candesartán tuvieron menos hospitalizaciones por IC y hubo menos episodios de IC en los pacientes que recibieron candesartán (Fig. 21).

Con respecto a los efectos colaterales hubo un mayor número, pero no significativo, de efectos colaterales en la rama candesartán: hipotensión arterial, aumento de los niveles de creatinemia, aumento del potasio sérico, no presentándose eventos de tos ni angioedema en este grupo.

Como conclusión de los resultados observados en la rama *alternativa*, se puede decir que, independientemente de la intolerancia a los IECA presentada por estos pacientes, el candesartán fue una droga bien tolerada, y además, en los pacientes con IC e intolerancia a los IECA, el candesartán reduce la morbilidad y la

mortalidad CV (Fig. 14).

Rama Adicional

La rama *adicional* del estudio CHARM incluyó 2548 pacientes (Fig. 22), que tenían menos de 40% de FEVI. Estos pacientes también fueron divididos en dos ramas de 1276 y 1272 para el placebo, y también hubo un muy buen seguimiento de estos pacientes que fue un poco más prolongado, alcanzando 41 meses, con muy poca pérdida de seguimiento. La mayoría de los pacientes estaban en CF III (NYHA), y el resto de las características de la población fue bastante uniforme (Fig. 23).

Con respecto a la medicación, debemos destacar que todos los pacientes de este grupo recibían IECA (100%), 56% bloqueantes; 90% diuréticos y, nuevamente, baja proporción con espirolactona (17%); digital (58%), aspirina (52%) e hipolipemiantes (41%).

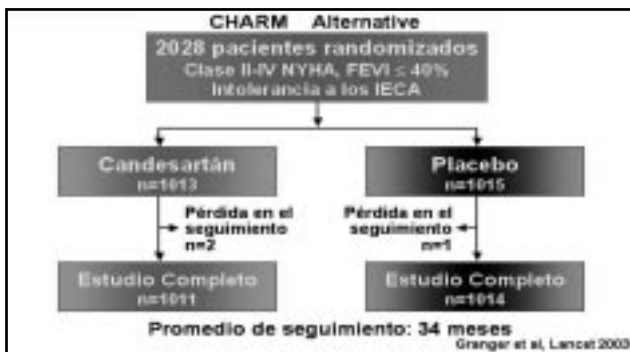


Figura 15

CHARM Alternative		
	Candesartán n=1013	Placebo n=1015
Edad (años)	66	67
Mujeres (%)	32	32
Clase NYHA (%)		
II	48	47
III	48	49
IV	4	4
FEVI (%)	30	30
IECA	0	0
Beta bloqueantes (%)	55	55
Espironolactona (%)	25	23

Figura 16

CHARM Alternative		
	Candesartán n=1013	Placebo n=1015
Motivo de la intolerancia a los IECA (%)		
Tos	70	74
Hipotensión	14	12
Disfunción renal	13	10
Angioedema/anafilaxis	4	4
Otras	10	11

Figura 17

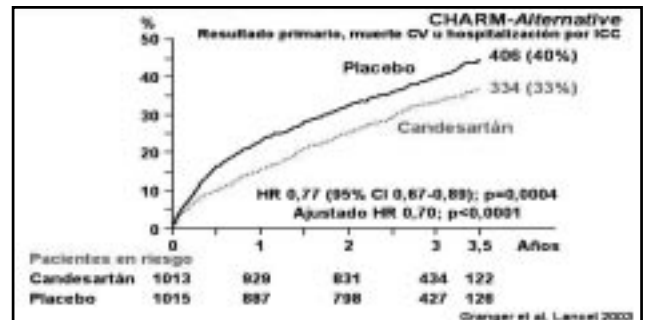


Figura 18

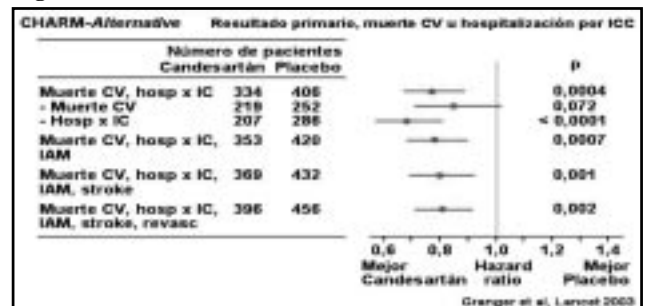


Figura 19

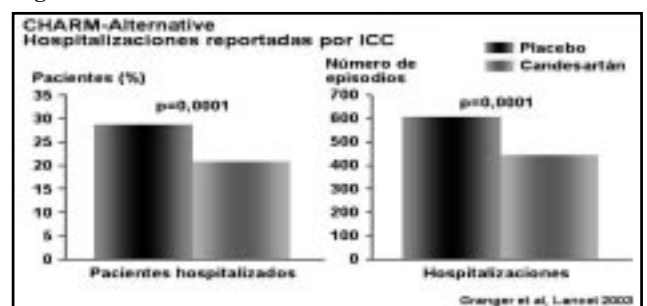


Figura 20



Figura 21

Comparando las características basales de la rama placebo y la rama candesartán del estudio *adicional*, se observa que ambas no poseen diferencias significativas.

Con respecto al tipo de IECA utilizado en esta rama (Fig. 24), podemos decir que fue fundamentalmente enalapril (27% de los pacientes), 19% recibió lisinopril, 17% captopril y un 11% ramipril. Los resultados de este estudio demostraron una diferencia significativa a favor del candesartán con respecto al placebo, referente al punto final primario: muerte CV u hospitalización por IC (38% versus 42% en la supervivencia de estos pacientes) (Fig. 25). Un análisis de los puntos finales primarios y secundarios similar al realizado anteriormente con la rama *alternativa*, evidencia, en esta rama *adicional*, beneficios del candesartán en muerte CV u hospitalización por ICC (Fig. 26), muerte CV, hospitalización por IC, IAM, etc. (Fig. 27 y 28). Los análisis por subgrupos, en este estudio, mostraron que la adición de beta bloqueantes al candesartán reportó mejores resultados que en aquellos pacientes que no recibían beta bloqueantes (Fig. 29). Lo mismo ocurrió con aquellos que recibían una terapia acomodada, controlada con el IECA que aquellos que liberaron la regulación de la enzima de la conversión. Evidenciando que controlar bien, dosis de beta bloqueantes y dosis de IECA en los pacientes que uno debe adicionar o juntar estas 2 drogas, redundan en un mayor beneficio que no tomar beta bloqueantes o IECA, dejando al libre albedrío del paciente la cifra de tensión arterial y la dosis de

los IECA. También, en la rama se observaron menos hospitalizaciones y menos episodios de IC en aquellos pacientes que recibieron candesartán con respecto a placebo.

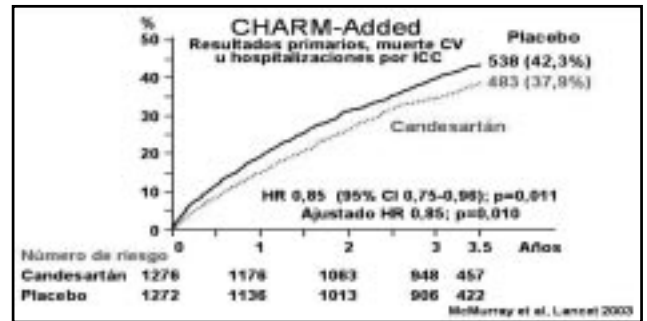


Figura 25

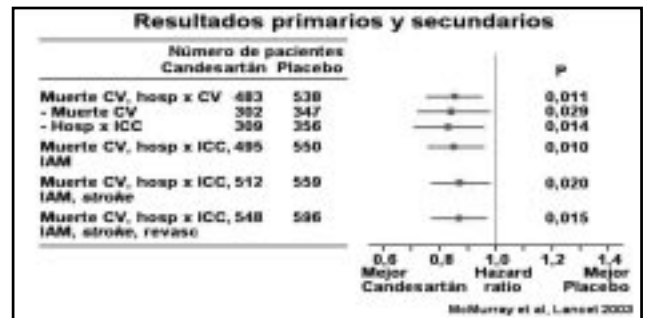


Figura 26



Figura 22

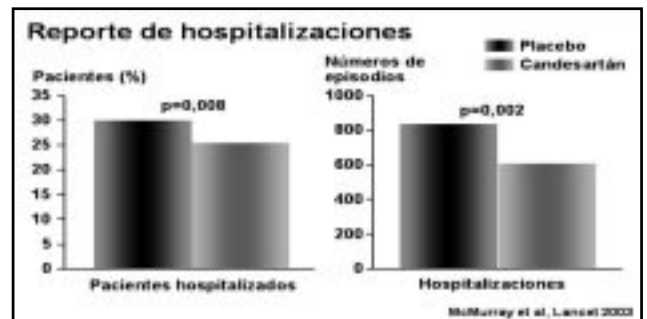


Figura 27



Figura 23



Figura 28

IECA ¹	% de utilización	Dosis media diaria de IECA (mg)	
		Candesartán	Placebo
enalapril ²	27%	17	17
lisinopril	19%	17	17
captopril	17%	82	83
ramipril	11%	7	7

¹ 96% de pacientes en óptima e individual dosis de IECA
² Comparación a la dosis media de enalapril en el SOLVD-T de 17 mg

Figura 24

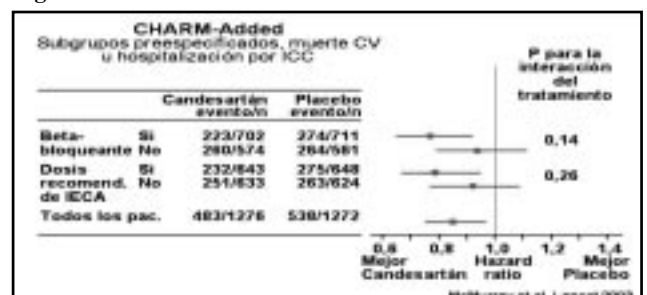


Figura 29

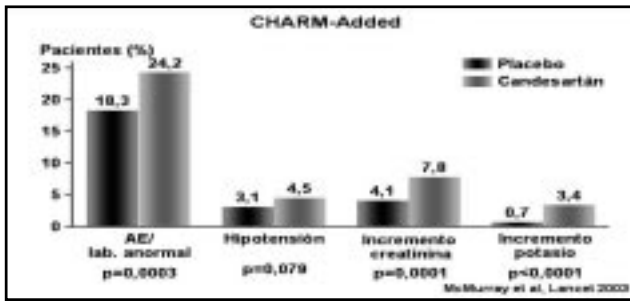


Figura 30



Figura 31

En este grupo, se observaron un poco más de efectos colaterales (Fig. 30): fundamentalmente hipotensión arterial, aumento de la creatinemia y aumento de los niveles de potasio. Recordemos que estos pacientes recibieron inhibidores de la enzima de la conversión y el candesartán (rama *adicional*).

Como conclusión de la experiencia obtenida en este grupo de pacientes se puede decir que la adición de candesartán a un IECA (y beta bloqueante) provoca una importante reducción de la morbilidad CV y que este beneficio es obtenido con un escaso número de efectos colaterales sobre los cuales debemos ejercer un control para evitar inconvenientes (hipotensión, hiperkalemia y disfunción renal).

Rama con Función Ventricular Preservada

Con respecto a los pacientes con *función ventricular preservada*, fueron incluidos en el estudio 3025 pacientes con más de 40% de FEVI, 1514 en el grupo con candesartán y 1509 en el grupo placebo (Fig. 31). Es de recalcar la baja pérdida en el seguimiento en los 17 meses que duró el estudio. No hay mayores datos para resaltar en las características basales de la población, excepto la media de FEVI, que en este grupo es de 54%, pacientes con IC clase funcional II-IV de la NYHA (Fig. 32). Llamativamente, uno esperaría encontrar algunos casos más de diabetes en este grupo y, como es lógico de esperar, el número de pacientes hipertensos fue mayor en este grupo (Fig. 33).

Con respecto a la utilización de medicación de estos pacientes, es baja en IECA (19%), similar utilización de beta bloqueante que en los grupos *alternativo* y *adicional* (56%), un poco menos de diuréticos (75%), baja utilización de espironolactona (12%, el menor índice de utilización de espironolactona de los 3 grupos), menos digital (28%) como es lógico suponer dada que la función ventricular se encuentra preservada, aunque, aun aparenta ser una cifra elevada para pacientes con buena función sistólica ventricular izquierda (Fig. 33).

En el análisis de las características basales de ambos grupos (candesartán y placebo), nuevamente no muestra grandes diferencias significativas (Fig. 34); e incluso cuando se particionó la FEVI

CHARM Preserved	Candesartán n=1514	Placebo n=1509
Edad media	67	67
Mujeres (%)	39	41
Clase NYHA (%)		
II	61	60
III	37	39
IV	2	1
FEVI media (%)	54	54
Proporción		
41-49%	35	35
50-59%	36	34
>60%	29	31

Figura 32

CHARM Preserved	Candesartán n=1514	Placebo n=1509
Historia clínica (%)		
Hipertensión	65	64
Fibrilación auricular	29	29
Diabetes	29	28
Tratamiento de base (%)		
Diuréticos	75	74
IACE	20	19
Beta bloqueantes	56	56

Figura 33

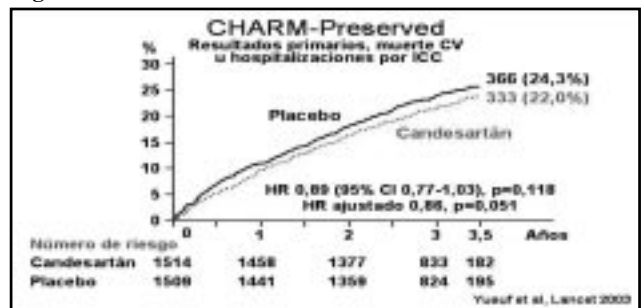


Figura 34

CHARM-Preserved	Número de Pacientes		Covariante ajustada	
	Candesartán	Placebo	p-value	p-value
Muerte CV, hosp x IC	333	366	0,118	0,051
- Muerte CV	170	170	0,818	0,835
- Hosp x IC	241	276	0,572	0,047
Muerte CV, hosp x IC, IAM	365	399	0,126	0,051
Muerte CV, hosp x IC, IAM, stroke	388	429	0,078	0,037
Muerte CV, hosp x IC, IAM, stroke, revasc	460	497	0,123	0,139

Figura 35

entre 41-49% y 51-59%, y mayores de 60%, tampoco hubo grandes diferencias, casi el 30% de los pacientes tenían más de 60% de FEVI.

La presencia de historia de HTA (como comentamos anteriormente), es mayor con respecto a la rama *adicional* y *alternativa* (65% para candesartán y 64% para el placebo). Fibrilación auricular casi el 30% y diabetes un poco menos del 30% (Fig. 33). Nuevamente, la curva de eventos cardiovasculares y hospitalización para IC fue favorable a la rama candesartán (Fig. 35). Luego de hacer un análisis de la curva se llega a una P de 0,051, que está bastante en el límite del beneficio. En el análisis de los puntos finales primarios y secundarios, el intervalo de confianza de muerte CV está casi sobre la línea neutral, pero la mayoría de los otros están sobre el candesartán pero no tan significativo como en la rama *adicional* o en la rama *alternativa*.

Los pacientes que recibieron candesartán tuvieron menos episodios y hospitalizaciones de IC (Fig. 36 y 37) y se vieron significativamente menos casos de nuevo desarrollo de diabetes en la

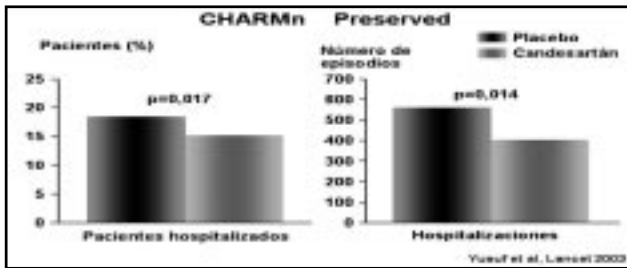


Figura 36

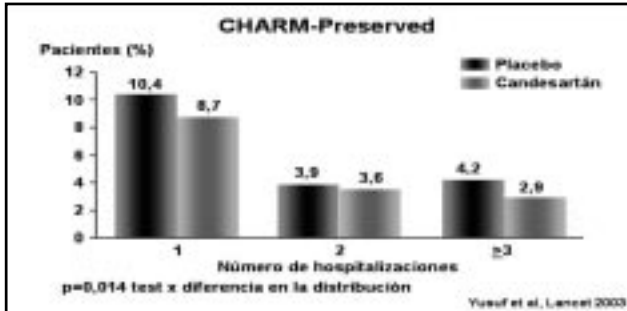


Figura 37

Número de casos (%)	HR (IC)	p-value
Candesartán n=1080: 47 (4)	0,60 (0,41-0,86)	0,005
Placebo n=1086: 77 (7)		

Figura 38

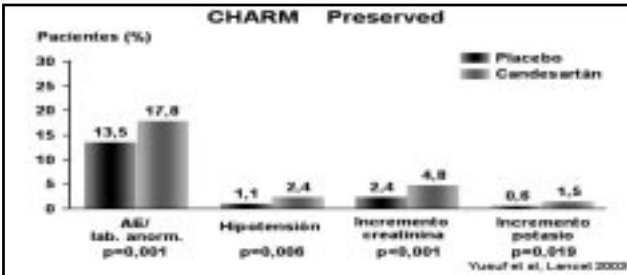


Figura 39



Figura 40

rama candesartán (Fig. 38), tanto en la rama con *FV preservada* como en el análisis de los tres grupos.

La incidencia de efectos adversos (hipotensión, incremento de los valores de creatinina e hiperkalemia) pueden observarse en la Figura 39, reflejando los cuidados a tener ante la intervención sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona.

Como conclusión del análisis de los resultados observados en la rama del estudio CHARM que incluyó pacientes con *FV preservada*, se puede decir que la utilización de candesartán en este tipo de pacientes puede prevenir hospitalizaciones por IC y el desarrollo de nuevos casos de diabetes mellitus, constituyendo el

	Candesartán n=2289	Placebo n=2287
Edad media (años)	65	65
Mujeres (%)	26	26
Clase NYHA (%)		
II	35	34
III	62	62
IV	3	4
FEVI media (%)	29	29
Historia clínica (%)		
IAM	59	58
Diabetes	29	29
Hipertensión	48	50
Fibrilación auricular	26	26

Figura 41

	Candesartán n=2289	Placebo n=2287
IECA	58	58
Beta bloqueantes*	55	55
Diuréticos	58	58
Espronalactona*	21	20
Diglicósicos	62	53
ASA	54	56
Hipolipemiantes	42	41

Figura 42

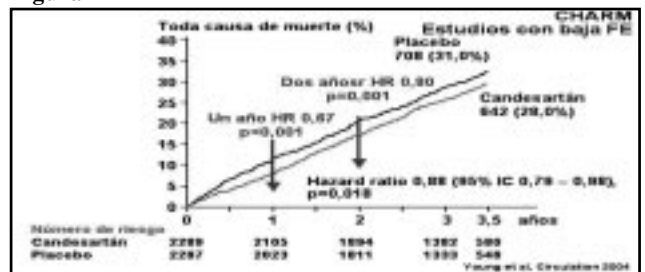


Figura 43

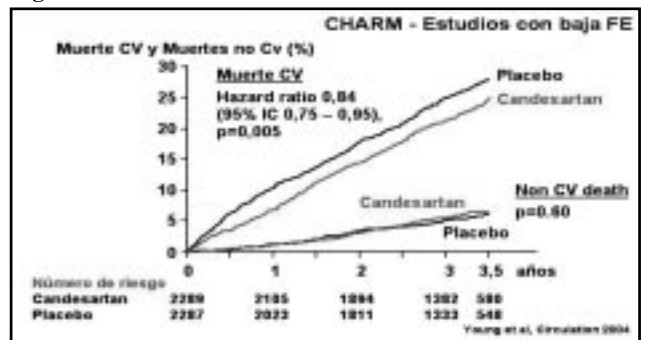


Figura 44

estudio más importante en pacientes con IC y *FV preservada*.

Grupos con baja FEVI

Un análisis de sólo los grupos que tienen baja FEVI fueron revisados y fue bastante interesante: 4576 divididos en dos grupos (2289 y 2287), nuevamente poca perdida en el seguimiento y 40 meses de seguimiento (Fig. 40). Como muestra la Figura 41, sin diferencias significativas en ambos grupos con respecto a edad, sexo, clase funcional, media de FEVI, medicación que recibían (Fig. 42), etc. En el análisis exclusivo de aquellos pacientes que tienen menos de 40% de FEVI, se puede observar un beneficio a favor del candesartán con una P de 0,018 (Fig. 43). Si analizamos muertes CV y no CV, se observa que la principal diferencia es en favor de las muertes CV, ya que las muertes no CV, como es lógico de suponer, no se vieron beneficiadas con la utilización de candesartán (Fig. 44).

En el análisis realizado sobre eventos CV y hospitalizaciones por IC, también se destaca un beneficio netamente significativo a favor de la rama candesartán (Fig. 45).

Así, se reporta una P de 0,018 en favor de candesartán para bene-

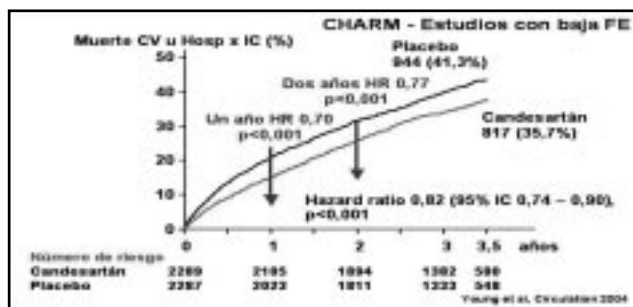


Figura 45

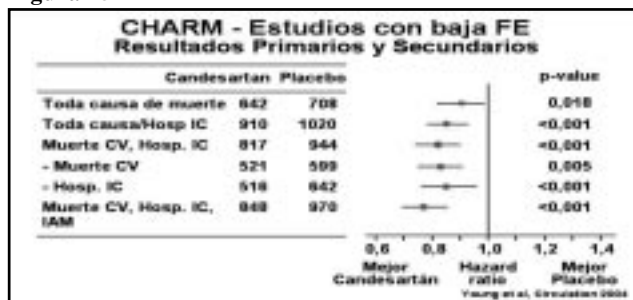


Figura 46

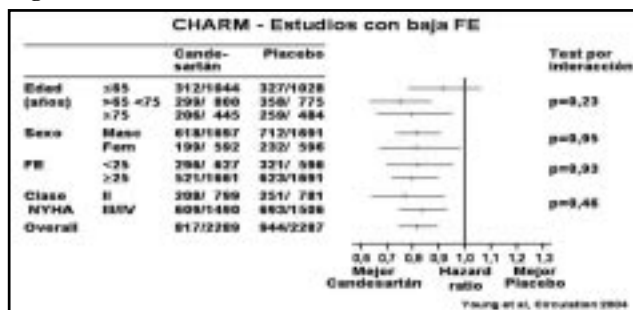


Figura 47

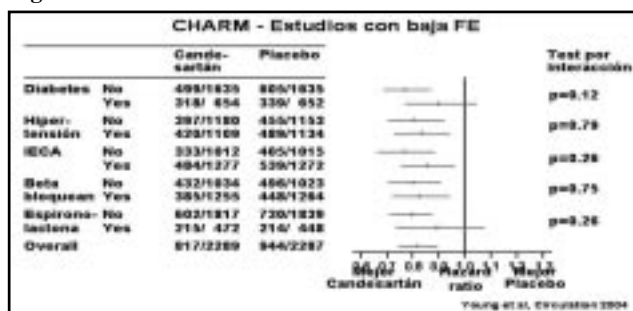


Figura 48

ficio en la prevención de todas las causas de muerte; y una P de 0,05 a favor de candesartán cuando uno analiza las muertes CV (Fig. 46).

Cuando se comparan los diferentes grupos según diferencias etarias menor e igual a 65, entre 65 y 75, y mayor de 75 años de edad, también se obtuvieron resultados favorables a favor de candesartán, al igual que en varones y mujeres y en las diferentes clases funcionales y baja FEVI (Fig. 47). También, podemos ver los beneficios observados en diabéticos, hipertensos, medicados con IECA, beta bloqueantes y espironolactona, notando que en la mayoría de los subgrupos analizados reportan un beneficio con la utilización de la droga (Fig. 48). Los pacientes con baja FEVI también se vieron beneficiados con candesartán en la prevención de episodios de muerte y hospitalización por IC (Fig. 49).

El análisis de los efectos colaterales fue similar a las otras ramas

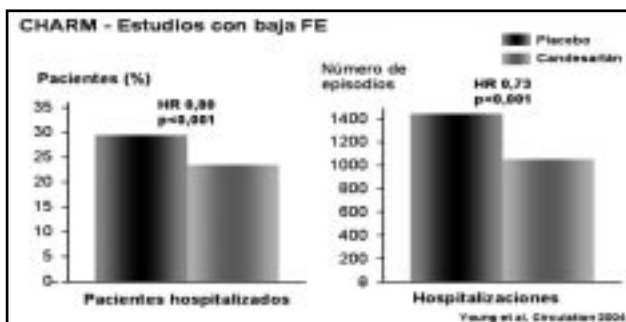


Figura 49

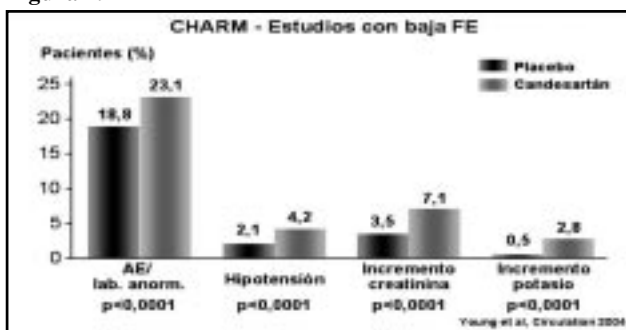


Figura 50

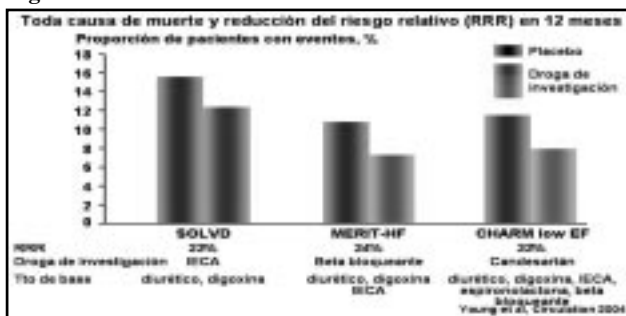


Figura 51

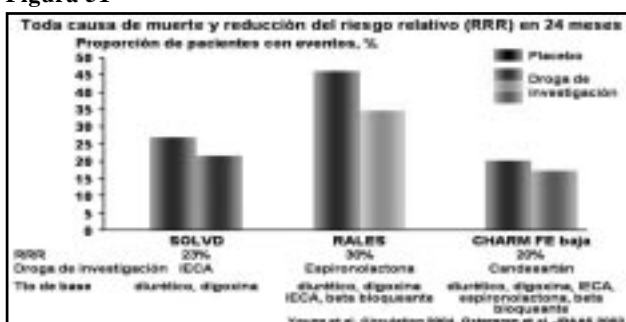


Figura 52

sobre todo hipotensión arterial, aumento de los niveles de creatinina y aumento de los niveles de potasio (Fig. 50).

Un análisis del riesgo relativo de muerte CV, hospitalización por IC actualizado a los 12 y 24 meses es favorable a la rama candesartán. En el análisis global, el efecto del candesartán es similar a los efectos que uno puede ver con el análisis del SOLVD, del MERIT-HF y RALES (Fig. 51 y 52), todas drogas que han mostrado un beneficio significativo en el tratamiento de IC descompensada y baja FEVI.

En el análisis total de todos los pacientes, se comparan las dos ramas: candesartán (n=3803) y placebo (n=3796) (Fig. 53). La FEVI de todos ronda el 39% y la proporción de los pacientes con FEVI ≤ 40% de ambos grupos es del 60% (Fig. 54). La utiliza-

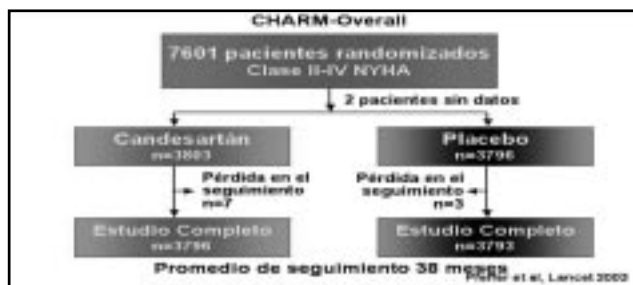


Figura 53

CHARM-Overall	Candesartán n=3803	Placebo n=3796
Edad media (años)	66	66
Sexo femenino (%)	31	32
Clase NYHA (%)		
II	45	44
III	52	53
IV	3	3
Historia Clínica (%)		
IAM	53	52
Diabetes	29	28
Hipertensión	69	69
Fibrilación auricular	27	28
Cáncer previo	7	6

Pfeiffer et al, Lancet 2003

Figura 54

CHARM-Overall	Candesartán n=3803	Placebo n=3796	p
Cáncer fatal	86 (2,3%)	59 (1,6%)	0,038
Neoplasias no fatales	185 (4,9%)	194 (5,1%)	0,493

Pfeiffer et al, Lancet 2003

Figura 55

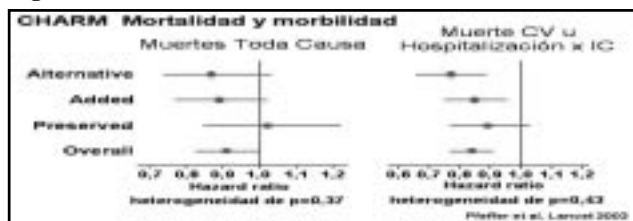


Figura 56

ción de drogas para el tratamiento de la IC también, es similar, y el beneficio de la rama que utiliza candesartán tiene una $P=0,032$ (ajustado) y de 0,05 (sin ajuste).

El beneficio se observa fundamentalmente en las muertes CV sobre las muertes no CV. Algo para destacar fue el mayor número de pacientes con cáncer (no fatal) que habían recibido la droga candesartán (2,3% vs 1,6%, $p=0,038$) (Fig. 55), aunque la diferencia con el grupo placebo, según los análisis realizados no fue significativa. En cuanto a la muerte por hospitalización cardiovascular, se puede observar una diferencia significativa a favor del candesartán (Fig. 56). Todas las causas de muerte se vieron beneficiadas en las ramas *alternativa*, en la *adicional* y un poco menos en el grupo de pacientes con *FV preservada* (Fig. 57). En el análisis de todos los grupos la utilización de candesartán también fue en beneficio de los pacientes.

Otro hallazgo interesante de destacar, fue encontrar menos aparición de nuevos casos de diabetes en el grupo que recibió candesartán, con respecto al grupo placebo con una $P=0,02$ (Fig. 58). Los efectos laterales para todo el grupo fueron similares a los mencionados sobre todo hipotensión, aumento de la creatinina y aumento de los niveles de potasio (Fig. 59).

Este hallazgo sobre la diabetes estaba ya predeterminado cuando se diseñó el estudio. Así que se analizaron todos aquellos pacientes que no presentaban diabetes mellitus al comenzar el estudio (5496 pacientes), randomizándose en dos ramas (2715 y 2721)

CHARM FEVI < 40% (CHARM-Alternative y CHARM-Added)			
	HR	IC	p-value
Muertes de TC	0,88	0,79-0,98	0,018
Muertes CV	0,84	0,75-0,95	0,005

Pfeiffer et al, Lancet 2003

Figura 57

CHARM-Overall Desarrollo de nuevos casos de diabetes			
Número de casos (%)		HR	p-value
Candesartán n=2715	Placebo n=2721	(IC)	
163 (6)	202 (7)	0,78 (0,64-0,96)	0,020

Pfeiffer et al, Lancet 2003

Figura 58

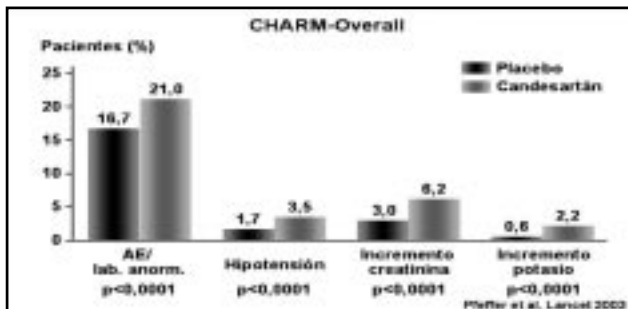


Figura 59

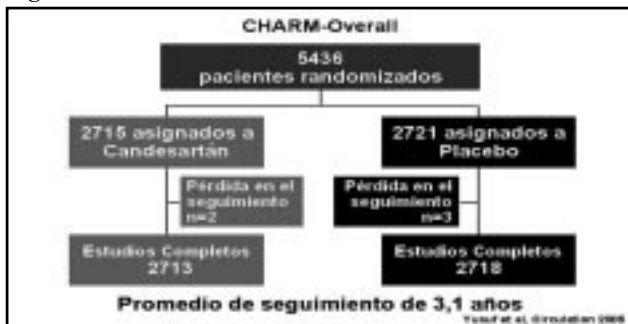


Figura 60

(Fig. 60). Hubo poca pérdida en el seguimiento. En el análisis de la población, tanto la del candesartán como la del placebo no hay grandes diferencias. Lo interesante fue la aparición de nuevos episodios de diabetes, siendo significativamente menor para el grupo que recibió candesartán sobre el grupo placebo. Esto se observó principalmente en la rama *alternativa* y en la rama de función ventricular preservada (Fig. 61).

En resumen, los pacientes con IC crónica sintomática y FEVI reducida tienen un riesgo elevado de muerte y de hospitalizaciones por IC descompensada a pesar del tratamiento con IECA, beta bloqueantes y/o incluso antagonista de la aldosterona (espirolactona). Para determinar si el candesartán (antagonista del receptor de la angiotensina tipo 1) disminuye la morbimortalidad CV y la mortalidad de todas las causas en los pacientes con IC y FEVI disminuida, se realizó un análisis preespecificado del candesartán combinado con la valoración de la reducción en la morbimortalidad en estos pacientes. El CHARM es un estudio randomizado, doble ciego, placebo-controlado, multicéntrico e internacional. Donde se randomizaron pacientes con IC CF II a IV (NYHA) con una FEVI menor de 40%, administrándoseles can-

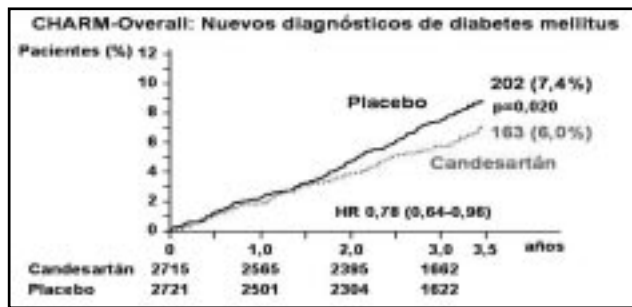


Figura 61

desartán o placebo en 2 ensayos paralelos complementarios (*CHARM alternative*: para pacientes que no pueden tolerar los IECA). La morbilidad y la mortalidad fueron determinadas en 4576 pacientes con FEVI baja, recibiendo diariamente una dosis de 32 mg, durante 2 a 4 años (40 meses promedio). El resultado primario era muerte CV u hospitalización por IC descompensada para cada ensayo, y mortalidad de toda-causa como punto de final secundario. El grupo candesartán presentó 817 (35,7%) muertes CV u hospitalización por IC descompensada, comparado con 944 (41,3%) en el grupo placebo (HR 0,82; 95% CI 0,74 a 0,90; $P < 0,001$) con el riesgo reducido tanto para muertes CV (521 [22,8%] contra 599 [26,2%]; HR 0,84 [95% CI 0,75 a 0,95]; $P = 0,005$) como para hospitalizaciones por IC (516 [22,5%] contra 642 [28,1%]; HR 0,76 [95% CI 0,68 a 0,85]; $P < 0,001$). Es importante remarcar que la mortalidad de la toda causa también fue significativamente reducida por el candesartán (642 [28,0%] contra 708 [31,0%]; HR 0,88 [95% CI 0,79 a 0,98]; $P = 0,018$). El candesartán se discontinuó debido a efectos adversos en el 23,1% de los pacientes y en el 18,8% en el grupo. Los efectos adversos más frecuentes fueron el aumento de la creatinemia (7,1% contra 3,5%), hipotensión arterial (4,2% contra 2,1%) e hiperkalemia (2,8% contra 0,5%), respectivamente ($P < 0,001$).

Concluyendo que el candesartán reduce en forma significativa la mortalidad de toda causa, muerte CV, y hospitalizaciones por IC descompensada, en los pacientes con IC y FEVI $< 40\%$, incluso cuando se la agregó a los tratamientos normales asociada a IECA, beta bloqueantes y espirolactona.

Es interesante presentar estos datos del estudio CHARM y de la utilidad en pacientes con IC, tanto con función ventricular preservada, o con pacientes con deterioro de la función ventricular, con FEVI por debajo del 40% (Fig. 62).

Ahora iremos a lo más sabroso de todo que son los comentarios de su análisis y la visión de los invitados con respecto a los resultados que nos muestra este estudio y su aplicación en la práctica clínica diaria.

Creo que estamos bastante más acostumbrados a utilizar inicialmente IECA, por ejemplo, en pacientes con FEVI preservada, porque no teníamos grandes estudios. Pero ahora contamos, des-

CHARM-Overall	Conclusiones
El tratamiento de un amplio espectro de pacientes con IC sintomática utilizando candesartán resulta en:	
	• 9% reducción en toda causa de muerte ($p = 0,055$; covariante ajust. $p = 0,032$)
	• 12% reducción en mortalidad CV ($p = 0,012$)
	• 21% reducción en Hosp. x IC ($p < 0,0001$)
	• 16% reducción en muertes CV o Hosp. X IC ($p < 0,0001$)

Figura 62

de hace unos años, con este estudio con un numero interesante de pacientes con buena función ventricular e IC, utilizando moduladores de los receptores de la angiotensina.

Discusión

Dr. Guillermo Bortman: ¿Por qué llama la atención que hubiera un porcentaje de 28% con digital en el grupo con FEVI conservada?

Dr. Sergio V. Perrone: Analizando en detalle todo el estudio, vemos que el 28% de los pacientes usa digital y que el 29% presentan fibrilación auricular (FA). Aunque no creo que sea coincidente el 28% de digital con el 29% de FA. Creo que la discordancia entre esas dos ramas debe ser mayor al 1%. Hubiera esperado tener un porcentaje mayor de pacientes con FA. Teniendo en cuenta que no todos los pacientes con FA reciben digital.

Dr. Guillermo Bortman: ¿Por qué llama la atención que hubiera tan bajo porcentaje de pacientes tratados con espirolactona?

Dr. Sergio V. Perrone: Esto es algo que viene llamando la atención. Con resultados tan contundentes del estudio RALES con la administración adicional de espirolactona, 29% de reducción de riesgo de muerte en el estudio RALES y números similares en otros estudios (EFESUS) con otro antagonista de la aldosterona (eplerenona), indicarían que muchos colegas no están muy convencidos aún de la utilización de espirolactona en los pacientes portadores de IC. No se ve una alta utilización de esta droga, el número es relativamente bajo, y no sólo en estos estudios, sino también en la práctica diaria.

Dr. Guillermo Bortman: ¿Sería posible extrapolar los datos de estos estudios a pacientes con función ventricular conservada, a pesar de que tengan IC? ¿Estaría bien tratarlos con espirolactona? ¿Tenemos evidencia médica sobre esta población con función ventricular conservada?

Dr. Sergio V. Perrone: No hay evidencia clínica sobre la utilización de espirolactona en pacientes con IC y función ventricular preservada. Pero, complementando todos los estudios que utilizan antagonistas de la aldosterona, por ejemplo: el RALES se realizó en pacientes con severo deterioro de IC clase funcional III-IV, el EFESUS, moderado deterioro de la IC clase funcional II-III y estudios de hipertensión arterial con antagonistas de la aldosterona clase funcional 0-I. Creo que la utilización de espirolactona debería ser más difundida en la patología cardiovascular, fundamentalmente para complementar la terapéutica del "continuo de la enfermedad cardiovascular" junto a los inhibidores de la enzima de la conversión de angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina y los antagonistas de los receptores adrenérgicos, basados fundamentalmente en la "modulación del eje neurohumoral".

Dr. Norberto Vulcano: En el estudio RALES se revela en forma absolutamente contundente que la espirolactona debe usarse exclusivamente en los pacientes con IC clase funcional (CF) III-IV y cuando se hace el cálculo de cuantos pacientes hay en el estudio CHARM con IC en CF III-IV, se observa que son aproximadamente el mismo porcentaje de pacientes que están recibiendo espirolactona en este estudio. Por otra parte hay un cierto porcentaje de pacientes con insuficiencia renal a los cuales seguramente no se les administró espirolactona justamente por esta disfunción. Por lo tanto, es relativamente lógico que haya sido

así. Por otra parte, coincidentemente con la finalización de este estudio CHARM o promediando el mismo, se publicó un estudio de un grupo canadiense sobre pacientes de todo el estado de Ontario, cerca de 13 millones de habitantes y se hizo un cálculo de incidencia de internaciones y muerte por hiperkalemia a partir de la aparición del estudio RALES. Ellos encontraron que existió un ascenso súper brusco de la hiperkalemia, o sea de las internaciones y muertes por hiperkalemia, como consecuencia de la publicación del estudio RALES, por la utilización de espironolactona en forma casi no controlada en los pacientes y que produjo ese efecto "perjudicial" en la población. Así que es probable que esa sea la causa de la disminución de la indicación de espironolactona a la cual hace referencia el Dr. Perrone.

Dr. Carlos Poy: ¿Me gustaría saber cual es la incidencia de hiperkalemia por utilización de espironolactona?

Dr. Norberto Vulcano: La respuesta es "muchísima". Si encontramos poca, la razón es porque no la controlamos. El estudio canadiense se realizó sobre todos los pacientes y no sólo sobre los que tenían IC. Si este estudio se hubiera realizado en la Argentina seguramente arrojaría el mismo resultado.

Dr. Miguel Bustamante Labarta: Coincido con lo que decía el Dr. Vulcano, quizás si juntamos a la gente que maneja IC la incidencia es baja, pero si vemos todos los pacientes que nos llegan recibiendo administración de espironolactona veremos un elevado porcentaje de hiperkalemia. Es todo un tema la seguridad de la espironolactona cuando no se controla bien. "En el mundo real".

Dr. Sergio V. Perrone: En el mundo real tenemos un problema, y el problema es que a los pacientes no les indicamos una dieta adecuada, estoy seguro que esta es la base de la hiperkalemia. Es más fácil decirle al paciente que reemplace el sodio por una sal sustituta que tiene potasio que indicarle una ideal dieta hiposódica y que la cumpla adecuadamente. Seguramente si analizamos este evento tendremos allí la causa principal de las hiperkalemias que se ven. Pero, me interesa el número de hiperkalemia que tuvo el RALES. Y este estudio no fue realizado por especialistas en IC. Reconozco lo que pasó que cuando se difundió ampliamente la utilización de espironolactona existieron muchísimos más pacientes con hiperkalemia. Pero también, debemos reconocer que no se difundió que a los pacientes había que darles una dieta que no fuera rica en potasio.

Dr. Carlos Poy: Si no me equivoco creo que la hiperkalemia en el RALES fue de 2,4%, pero la mayoría de los pacientes estaba tratado con 80 mg de furosemida, esto puede contrarrestar el aumento de potasio. En definitiva fue similar al grupo placebo.

Dr. Javier Marino: A propósito de la espironolactona, lo preocupante en los pacientes que no tenían con FEVI conservada, era que los que sí tenían función ventricular deteriorada y estaban en CF II-III tenían la misma proporción de espironolactona que los de FEVI conservada (entre un 20 y 30%). Al igual que en cualquier estudio de investigación, el RALES muestra que la hiperkalemia es similar en el grupo placebo que en el grupo tratado, si medicáramos al 80% de nuestros pacientes con IC en CF II-III con espironolactona, no veríamos una prevalencia de hiperkalemia superior. Pero hay que controlarle periódicamente la dieta y los niveles de potasio en sangre. Pero, privarle a un paciente de una reducción del 30% de la mortalidad, como lo ha demostrado el RALES en paciente CF II-IV, me parece que no debería plantearse en la actualidad.

Podría suceder algo similar con los beta bloqueantes. Si no se hubiera tenido la precaución que se tuvo durante tantos años, hasta que se empezaran a utilizar después de 10 años de evidencia a favor del tratamiento de beta bloqueantes en la IC; por miedo, porque históricamente eran drogas que estaban contraindicadas; quizás se hubiera producido algo similar. Si se los hubiera utilizado indiscriminadamente en pacientes con IC progresiva, descompensados y si no se hubiera aprendido cómo había que titularlos, cómo darlos a los pacientes en peso seco, es posible que hubiésemos abandonado pronto su uso por la cantidad de efectos colaterales que hubiésemos generado. El problema no es la droga, sino a quien y como está indicada. El éxito de los beta bloqueantes es que se tardó un poco más de tiempo en empezar, porque se realizó una curva de aprendizaje entre todos los que comenzaron a utilizarlo de manera ordenada y prolija.

Dr. Guillermo Bortman: Cambiando el eje de la conversación, en la presentación inicial mencioné al estudio Val-HeFT, y mi pregunta sería: Si básicamente los AT1 son distintos uno de otros. ¿Por qué el valsartán dio tan distinto al candesartán? ¿Son distintas drogas o distintos efectos, distintos pacientes, distintos estudios? ¿Por qué son tan disímiles los resultados entre un estudio y el otro?

Dr. Sergio V. Perrone: En primer lugar, creo que todos son iguales. Existen sutiles diferencias, como existen entre otros tipos de drogas, como los beta bloqueantes o entre los antagonistas de la aldosterona. Pero, "parecido no es lo mismo". En IC estamos manejando drogas parecidas que no son exactamente iguales y en pacientes portadores de patologías tan graves, las "sutiles diferencias" se transforman en "importantes cambios en los resultados". Seguramente, también tiene que ver el diseño del estudio y el porcentaje de utilización de otras drogas como los beta bloqueantes, que en el Val-HeFT, si mal no recuerdo, fue bastante menor.

Si se analizan algunos estudios, se llega a la conclusión de que hace unos años atrás pensábamos que la intervención agresiva en varios puntos de la activación de los sistemas neurohumorales de defensa podía llegar a ser perjudicial. Si se bloqueaban todos sistemas de compensación que tiene nuestro organismo para la IC, enérgicamente, el pronóstico era malo. Lo sabíamos a consecuencia de algunos estudios, el más llamativo fue un estudio con moxonidina, que nos indicó que la intervención sobre los mecanismos neurohumorales de defensa debía ser moderada, no debía ser excesiva. Y también aprendimos con otros estudios como el EFESUS, que debíamos intervenir en varios puntos del SRAA y de la activación de las catecolaminas; actuar en un solo lugar no era suficiente. Lo aprendimos también con el RALES, colocar un IECA no impedía que se activaran los receptores de la aldosterona. La diferencia radica en cómo modulamos los sistemas de defensa de nuestro organismo ante la agresión miocárdica. Deberíamos tener parámetros para poder analizar el grado de activación que tiene nuestro sistema de defensa y el grado de intervención que debemos realizar. Ese manejo, actualmente, es bastante artesanal y bastante clínico. Están apareciendo marcadores que nos van a permitir con el tiempo evaluar la dosis de beta bloqueante o IECA ideal para cada paciente. No falta mucho tiempo para que aparezcan marcadores biológicos que nos puedan ayudar a saber con cuanta intensidad tenemos que modular, no bloquear, modular estos mecanismos de defensa para tener buenos

resultados en todos y cada uno de nuestros pacientes.

Dr. Javier Marino: En esta línea de pensamiento, mi opinión en el modelo neurohumoral como modelo para modular a través de drogas esta agotado. Seguir tratando de bloquearlo más, parece que no estaría por allí la solución.

Uno de los hallazgos más interesante de este estudio CHARM es que por un lado echaba por tierra la hipótesis que en el Val-HeFT había surgido que el bloqueo con beta bloqueantes, IECA más un inhibidor de la AII era perjudicial, pues en este estudio se muestra que no es perjudicial, al contrario, es beneficioso. Y confirma a través de los resultados de la rama *alternativa* el criterio de igual o de no inferioridad, a partir de la utilización de un antagonista del receptor de la AII en reemplazo de un IECA. Si uno analiza, objetivamente, sobre puntos finales duros, no parece haber una tendencia de discutir si a los pacientes con IC avanzada, el agregar candesartán, es favorable para reducir el número de internaciones (beneficio a favor de un 27% con el uso de candesartán en la progresión de IC). De cualquier forma, las conclusiones de los estudios se reflejan en las guías y en la práctica clínica. Por lo tanto la indicación sería en pacientes que no toleran los IECA o sumados en pacientes con IC avanzada.

Dr. Norberto Vulcano: Si bien estoy en un total acuerdo con el Dr. Marino, el tema no pasa por lo que dicen las guías, sino que éstas reflejan lo que dicen los estudios. Y por otra parte esto se ve reflejado en la conducta diaria, en la cual aun no se utiliza con frecuencia la asociación de IECA con candesartán para bloquear mejor el SRAA. En realidad, si bien hay distintas poblaciones y distintas drogas, en el estudio CHARM se demostró que aquellos pacientes que no pueden recibir IECA se benefician con el candesartán (rama *alternativa*). Y esto se debe traducir en la práctica.

Dr. Héctor Tacchi: Mi comentario es sobre la rama de función ventricular *preservada* del estudio CHARM. Si bien no se vio una diferencia significativa entre el placebo y el candesartán con respecto a la mortalidad, sí se evidenció un beneficio con respecto a la reducción del número de hospitalizaciones a favor del candesartán.

Dr. Omar Gabrielli: Es de mencionar que este estudio, por el gran número de pacientes incluidos, nos lleva una respuesta: a partir del CHARM, actualmente, uno puede sostener la utilización de IECA más candesartán en aquellos pacientes con IC más avanzada. Por otro lado, este estudio CHARM nos pone la opción que los pacientes que no toleran a los IECA pueden recibir candesartán con iguales beneficios. Desde el punto de vista clínico, estos conceptos van a ayudar y van a ir sumando.

Dr. Guillermo Bortman: Me gustaría preguntarle al Dr. Raúl Oliveri: ¿Cuál sería su recomendación con respecto al tratamiento de la IC?

Dr. Raúl Oliveri: Estoy convencido que los bloqueantes de los receptores de la AII son en la mayoría de los casos una alternativa a los IECA, y no puedo afirmar que la asociación de ambas drogas (IECA + candesartán) marque un rumbo en el tratamiento de la IC para preconizar la utilización sistemática. También estoy convencido, y no lo creía antes, que la utilización de los IECA como así de los antagonistas de los receptores de la AII, en los casos que estén indicados, debe ser comenzada en los pacientes con disfunción ventricular asintomática, por ejemplo pacientes con CF I deben recibir de entrada este tratamiento, porque está

demostrado que su administración demora la aparición de síntomas, mejora el pronóstico, etc. Creo que en esta población de pacientes de CF I, la asociación de IECA o antagonista de los receptores de la AII con beta bloqueantes presenta resultados benéficos.

Dr. Javier Marino: Creo que es la opción en los pacientes con disfunción ventricular asintomática. La utilización de moduladores del SRAA más beta bloqueantes, porque toda la evidencia muestra que, atacar desde el punto de vista fisiopatológico, los dos sistemas que van a jugar un rol importante en la progresión del remodelado, es lo indicado en esa etapa. La opción es administrar las dos drogas.

Dr. Guillermo Bortman: Entonces saquemos las siguientes conclusiones: El primer punto es que el candesartán sería una alternativa de tratamiento indicado en la IC, porque la evidencia hace al candesartán comparable a los IECA. La segunda conclusión es que no hace más daño, oponiéndose a la sensación que nos había quedado del estudio Val-HeFT con valsartán. El tercer punto importante es en cuanto a la beneficiosa reducción de hospitalizaciones por IC en la rama de *FV preservada* del estudio CHARM, a pesar de que sólo el 19% de estos pacientes recibían IECA, o sea que había una escasa población en esta rama que recibían IECA más candesartán, pequeña como para sacar alguna conclusión satisfactoria.

El candesartán reduce, significativamente, los episodios de muerte cardiovascular, como así también el número de hospitalizaciones por ICC y la mortalidad de todas las causas en los pacientes con ICC y FEVI \leq 40%. Incluso cuando se agregó a las terapias normales IECA, beta bloqueantes y antagonista de la aldosterona. Esta ventaja ofrece la oportunidad de hacer mejoras adicionales en el empobrecido pronóstico de los pacientes con ICC, más aún cuando se halla presente la falla sistólica.

Lecturas recomendadas

- Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, et al for the CHARM-Programme investigators. Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): Rationale and design. *J Card Fail* 1999;5:276-82.
- McMurray J, Östergren J, Pfeffer M, Swedberg K, Granger C, Yusuf S, et al on behalf of the CHARM committees and investigators. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure—Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail* 2003;5:261-70.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelsson EL, et al for the CHARM investigators and committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362: 759-66.
- McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelsson EL, et al for the CHARM investigators and committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
- Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelsson EL, Olofsson B, et al for the CHARM investigators and committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al for the CHARM investigators and committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.