

Candesartán prolonga la supervivencia y disminuye las hospitalizaciones de los enfermos con insuficiencia cardiaca congestiva crónica. Programa CHARM.

Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, et al. 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, Michelson EL, et al. 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, Michelson EL, Olofsson B, et al. 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. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362:777-81.

Sanchis C, Flores I, Ureña T, Egocheaga MI, Pepió JM, Paja E, Nevado A, Iglesias JM, Dominguez M, Martín E, Bonet A, Dalfó A

Grupo de trabajo en HTA semFYC

Objetivo: Determinar si el empleo de candesartán, un Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II (ARA-II) podía reducir la mortalidad y morbilidad por insuficiencia cardiaca (ICC).

El Programa-CHARM *Candesartan in Heart failure Assessment o Reduction in Mortality and morbidity*, se diseñó específicamente en forma de tres ensayos clínicos paralelos, entre poblaciones diferentes pero complementarias con insuficiencia cardiaca sintomática. Los tres ensayos que forman el CHARM-global, se seleccionaban según el uso previo de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAS) y de la presencia de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI).

El CHARM-Añadido, se realizó en pacientes tratados con IECAS y con FEVI deprimida, inferior o igual 40 %.

El CHARM-Alternativo en pacientes con FEVI deprimida e intolerancia a los IECAS.

El CHARM- Preservado se realizó con pacientes con FEVI conservada (mayor del 40%).

Diseño: Tres ensayos clínicos paralelos independientes, integrados, controlados con placebo, doble ciego y aleatorizados, que comparan candesartán con placebo en tres situaciones diferentes pero complementarias.

Emplazamiento: Los tres ensayos se realizaron en los 618 centros participantes de 26 países, entre ellos España.

Población de estudio: 7601 pacientes, los criterios de inclusión fueron: edad \geq 18 años, que presentaran ICC sintomática al menos durante las cuatro semanas previas de las clases II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA). Criterios principales de exclusión: creatinina sérica \geq 265 μ mol/l (\geq 3 mg/dl), potasemia \geq 5,5 mmol/l, hipotensión sintomática, presencia de estenosis de la arteria renal bilateral, mujer en edad fértil que no utiliza métodos anticonceptivos adecuados, estenosis aórtica o mitral crítica, infarto de miocardio o ictus o cirugía a corazón

abierto 4 semanas previas, la toma de ARA-II en las 2 semanas anteriores, cualquier enfermedad no cardiaca que limitara la supervivencia a menos de 2 años y la negativa del paciente a dar su consentimiento informado.

Intervención: La asignación a cada grupo de candesartán o placebo fue aleatoria por ordenador y estratificada según centro y ensayo clínico. La dosis inicial era de 4 mg u 8 mg que se podía ir duplicando cada 2 semanas hasta alcanzar el objetivo de 32 mg una vez al día.

Se utilizaron concomitantemente los siguientes tratamientos: betabloqueantes, diuréticos, digital, espironolactona e IECAS (excepto en el CHARM-Alternativo).

La variable principal del estudio del CHARM-global fue la mortalidad por todas las causas. Las variables de valoración en los tres ensayos del programa fueron: Muerte cardiovascular u hospitalización por ICC.

La medición de resultados se realizó mediante la razón de riesgo y su intervalo de confianza del 95%. Ajustando por covariables especificadas.

Resultados: La mediana de seguimiento del CHARM-global fue de 37,7 meses. El total de fallecimientos en el grupo candesartán fue de 886(23,3%) y 945(24,9%) en el grupo placebo, razón de riesgo sin ajustar 0,91 $p=0,055$, razón de riesgo ajustada 0,90 $p=0,032$. Las muertes cardiovasculares 691 (18,2%) frente 769 (20,3%) en el grupo placebo, razón de riesgo sin ajustar 0,88 $p=0,012$, Numero Necesario de pacientes a Tratar para evitar un evento (NNT) es de 48 (cálculo propio, CP). Hospitalizaciones por ICC 757(19,9%) en el grupo tratado y 918(24,2%) en el grupo placebo $p<0,001$; NNT=23(CP). El número de casos de nuevo diagnostico de Diabetes Mellitus (DM) fue menor en el grupo de tratamiento, 163 de 2715, que en el grupo control, 202 de 2721, $p=0,02$; NNT=70 (CP).

En el grupo candesartán hubo un mayor número de abandonos por efectos secundarios que en el grupo placebo, 797(21%) vs 633(16,7%). La principal causa de abandono fue el incremento de la creatinina, seguido de la hiperpotasemia y la hipotensión. La presión arterial descendió más en el grupo tratado: 5,2 mmHg la sistólica y 3 mmHg la diastólica, este descenso fue más pronunciado en el estudio CHARM-Preservado

CHARM-Añadido. La mediana de seguimiento fue de 41 meses. En el grupo de tratamiento con candesartán 483(38%) frente 538(42%) en el grupo placebo padecieron episodios de la variable de valoración principal, razón de riesgo sin ajustar 0,85 (IC del 95%; 0,75-: -0,96) $p=0,011$; NNT=23 (CP).

CHARM-Alternativo. Los pacientes fueron seguidos durante 33,7 meses. Presentaron episodios de la variable principal 334(33%) con candesartán y 406(40%) grupo placebo, razón de riesgo 0,77 (0,67-0,89) $p=0,0004$; NNT=14(CP).

CHARM-Preservado. El seguimiento medio fue de 36,6 meses. En el grupo tratado con candesartán se produjeron 333(22%) episodios de la variable principal y 366(24%) en el grupo control, razón de riesgo 0,89 $p=0,118$, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupo. El análisis por separado de la mortalidad cardiovascular no demostró diferencias significativas. El análisis de los ingresos en hospital por ICC en una o más ocasiones fue inferior en el grupo tratado con candesartán 241 vs. 276 con una diferencia $p=0,072$ sin ajustar y de 0,047 ajustada por covariables.

Conclusiones: Candesartán aumentó la supervivencia global, por muerte cardiovascular, y disminuyó las hospitalizaciones por ICC. Este beneficio se produjo independientemente del tratamiento basal y de la FEVI. Así mismo previno la aparición de Diabetes Mellitus.

CHARM-Añadido, el candesartán fue bien tolerado, redujo las muertes y las hospitalizaciones por ICC, ni los tratamientos concomitantes ni la FEVI modificaron estos resultados.

CHARM-Alternativo. Candesartán redujo la morbi-mortalidad por ICC en pacientes con Intolerancia a IECAS.

CHARM-Preservado. Candesartán puede disminuir el número de ingresos hospitalarios de los enfermos ICC y FEVI > 40%.

Comentario:

La ICC es una patología cada vez más frecuente en nuestras consultas de atención primaria, debido al envejecimiento de la población y mayor prevalencia de HTA, así como la mayor supervivencia frente los eventos cardiovasculares agudos. La ICC es la primera causa de hospitalización en personas mayores de 65 años¹. Aunque el tratamiento con IECAS, betabloqueantes y la espirolactona han demostrado su beneficio, la mortalidad entre los pacientes que la padecen sigue siendo muy alta.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina con ARA-II puede tener un beneficio añadido a los tratamientos descritos de la ICC, o ser una alternativa en caso de intolerancia a IECAS. El Programa CHARM, evalúa la eficacia del candesartán en tres situaciones diferentes mediante tres ensayos clínicos que en poblaciones diferentes pero complementarias dan respuesta a los posibles efectos del candesartán sobre la mortalidad global del enfermo con ICC y sobre la variable combinada mortalidad por enfermedad cardiovascular o ingreso hospitalario por ICC en cada uno de ellos.

El conjunto del estudio (CHARM-Global) respalda la eficacia de candesartán en la prevención de una muerte cardiovascular por cada 48 pacientes tratados durante 3 años, la prevención de un ingreso hospitalario por ICC por cada 23 pacientes tratados y la prevención de aparición de un caso de diabetes por cada 70 personas tratadas, independientemente del tratamiento previo con otros fármacos.

El CHARM-Añadido se realizó con los mismos criterios que Val-HeFT². Candesartán evita padecer un evento de la variable principal por cada 23 tratados durante 3 años y medio. Lo mismo ocurrió en el CHARM-alternativo, donde es necesario tratar a 14 pacientes durante 3 años para evitar un episodio de la variable principal (muerte cardiovascular u hospitalización por ICC).

En el CHARM-Preservado, candesartán, aunque no consiguió disminuir de forma significativa la variable principal ni la mortalidad cardiovascular, parece reducir la necesidad de ingresos hospitalarios por ICC.

Los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo tratado con candesartán. Estos fueron los propios de los ARA-II: aumento de la creatinina sérica, hiperpotasemia e hipotensión. El médico clínico debe monitorizar y vigilar aquellos parámetros que nos informen de la existencia de una insuficiencia renal o hipotensión, al tratar la ICC con candesartán.

Los resultados respaldan el uso de ARA-II (candesartán) en los enfermos con ICC y una FEVI menor o igual 40%, además de betabloqueantes, espirolactona e IECAS, o sustituyendo a estos, para disminuir la mortalidad y morbilidad por ICC. En los pacientes con FEVI > 40% puede disminuir el número de ingresos hospitalarios.

¹ Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas Banegas JR, del Rey Calero J. Geographic variation in hospitalizations and mortality related to congestive heart failure in Spain, 1980-1993. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53: 776-82.

² Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.