

Papel de los ARA-II en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca: ¿qué dicen las guías de práctica clínica?

John G.F. Cleland

Department of Cardiology. University of Hull. Reino Unido.

Existen sustanciosos ensayos clínicos que investigan la naturaleza y la magnitud de los beneficios clínicos de los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA-II) en pacientes con insuficiencia cardiaca en 3 escenarios. Usados en dosis adecuadas, estos fármacos ejercen beneficios similares en magnitud a los de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y pueden utilizarse como alternativa cuando los efectos secundarios específicos de los IECA, tales como la tos o el edema angioneurótico, se han presentado o se teme que aparezcan. En pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) y síntomas de moderados a severos, persistentes o recurrentes, la adición de un ARA-II a un IECA mejora los síntomas y reduce la hospitalización, pero no existe la certeza de si reducen la mortalidad por cualquier causa. Los pacientes con diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del VI preservada tienen una tasa menor de muerte o de hospitalización que los pacientes con disfunción sistólica del VI y, por tanto, la mayor proporción de tales eventos serán de causa no cardiovascular. Los ARA-II reducen la hospitalización relacionada con la insuficiencia cardiaca en este grupo de pacientes, pero no la mortalidad. Los ARA-II parecen también reducir la incidencia de diabetes en pacientes con insuficiencia cardiaca, sobre todo en pacientes con fracción de eyección preservada del VI.

Las guías de la sociedad europea sobre insuficiencia cardiaca crónica son consistentes con estos datos. Sin embargo, el sistema de clasificación utilizado es anticuado y debería reformarse. Las guías ponen de relieve la incertidumbre sobre la utilización de los ARA-II o de los antagonistas de la aldosterona como el siguiente fármaco que se debe añadir a los IECA y a los bloqueadores beta.

Palabras clave: *Guías. Insuficiencia cardiaca. Antagonistas de los receptores de la angiotensina. Medicina basada en la evidencia. Ensayos controlados y aleatorizados.*

Role of Angiotensin Receptor Blockers in the Treatment of Chronic Heart Failure: What do the Clinical Practice Guidelines Say?

Substantial clinical trials investigating the nature and magnitude of the clinical benefits of angiotensin receptor blockers (ARBs) for patients with heart failure exist for three scenarios. When used in adequate doses, these agents exert benefits similar in magnitude to those of ACE inhibitors and may be used as alternatives when ACE inhibitor-specific side effects such as cough or angioneurotic oedema have occurred or are feared. In patients with left ventricular (LV) systolic dysfunction and persistent or recurrent moderate to severe symptoms, addition of an ARB to an ACE inhibitor improves symptoms and reduces hospitalisation but uncertainty exists about whether they reduce mortality, whatever the cause. Patients with a clinical diagnosis of heart failure who have preserved LV systolic function have a lower rate of death or hospitalisation than patients with LV systolic dysfunction and a larger proportion of such events will be non-cardiovascular. ARBs reduce heart failure related hospitalisation in this group of patients but not mortality. ARBs also appear to reduce the incidence of diabetes in patients with heart failure, particularly in patients with preserved LV systolic function.

European Society Guidelines on Chronic Heart Failure are consistent with these data. However, the classification system used is antiquated and should be reformed. The guidelines highlight the uncertainty about whether ARBs or aldosterone antagonists should be used as the next agent to add to ACE inhibitors and beta-blockers.

Key words: *Guidelines. Heart failure. Angiotensin receptor blockers. Evidence based medicine. Randomised controlled trials.*

Correspondencia: Prof. J.G.F. Cleland.
Department of Cardiology, University of Hull, Castle Hill Hospital,
Kingston-upon-Hull, United Kingdom.
Correo electrónico: g.m.porter@hull.ac.uk

INTRODUCCIÓN

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology [ESC])¹ y del American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)² recomiendan el uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA-II) en diversas

situaciones para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca o con riesgo de padecerla. Este artículo resumirá estas recomendaciones y la evidencia principal en la que están basadas. La aplicación de las guías existentes mejorarán la clínica práctica pero se admite, por aquellos que están implicados en su desarrollo y por muchos otros, que tanto el proceso para su desarrollo como el resultado final tienen, actualmente, muchas limitaciones. La ESC está realizando una revisión importante del proceso de realización de las guías y de sus resultados.

LA CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y DE LAS RECOMENDACIONES

Un problema principal con ambas guías es su adhesión a criterios anticuados para la valoración y la clasificación de la evidencia, heredados de sistemas que nunca estuvieron sujetos al examen correcto o al debate (fig. 1). Dado el gran número de recomendaciones hechas, parece aconsejable que exista un sistema más claro y sólido que ponga de relieve lo que está bien probado y lo que es puramente una opinión de expertos. La evidencia sobre la magnitud del beneficio esperado también ayudaría a tomar las decisiones apropiadas. La descripción de la clasificación utilizando un lenguaje llano sería mucho más clara que el actual sistema alfanumérico. El uso del número romano III para hacer una recomendación de no hacer algo es particularmente desconcertante, incluso entre

los expertos en guías. Por ejemplo, las guías ACC/AHA hacen una recomendación de no recomendar el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), ARA-II y antagonistas de la aldosterona en combinación. ¿Cómo podríamos nosotros, o incluso un abogado, interpretar tal afirmación doblemente negativa? Todos creemos que sabemos lo que quieren decir, pero ¡el sistema ha encorsetado el lenguaje! Las guías actuales incluyen a los metaanálisis como una evidencia concluyente del efecto; sin embargo, esta fórmula está desacreditada desde hace mucho tiempo entre los expertos clínicos. Los metaanálisis tienen un papel importante para determinar si los resultados de los ensayos clínicos clave son consistentes entre sí y con la masa de pequeños ensayos no concluyentes, pero son, en sí mismos, poco fiables, como se ha demostrado en numerosas ocasiones. Un sistema alternativo de clasificación se sugiere en la tabla 1. Esta propuesta también precisa de debate.

INTERPRETACIÓN AMPLIA O ESTRICTA DE LOS ENSAYOS

La enfermedad cardiovascular forma parte de un espectro continuo y no constituye, por lo general, entidades discretas e inmutables. Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos han sido muy seleccionados y si los resultados fueran aplicados estrictamente a la práctica clínica, las guías únicamente podrían aplicarse a muy pocos pacientes. Los ensayos deberían utilizarse como una brú-

ESC		ACC/AHA	
Clasificación de las recomendaciones		Clasificación de las recomendaciones	
Clase I:	Evidencia y/o acuerdo general de que un procedimiento diagnóstico/tratamiento dado es beneficioso, útil y/o eficaz.	Clase I:	Trastornos para los que hay evidencia y/o acuerdo general de que un procedimiento/terapia dado es beneficioso, útil y/o eficaz.
Clase II:	Conflicto de evidencias y/o divergencia de opinión sobre la utilidad/eficacia del tratamiento.	Clase II:	Trastornos para los que hay conflicto de evidencias y/o divergencia de opiniones sobre la utilidad/eficacia de un procedimiento/terapia.
Clase IIa:	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.	IIa:	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
Clase IIb:	La utilidad/eficacia está menos indicada por la evidencia/opinión.	IIb:	La utilidad/eficacia está menos indicada por la evidencia/opinión.
Clase III*:	Evidencia y/o acuerdo general de que el tratamiento no tiene utilidad/eficacia y en algunos casos puede ser dañino.	Clase III:	Trastornos para los que existe evidencia y/o acuerdo general de que un procedimiento/terapia no tiene utilidad/eficacia y en algunos casos puede ser dañino.
*El uso de la Clase III está desaconsejado por la ESC.			
Niveles de evidencia		Niveles de evidencia	
Nivel de evidencia A:	Datos obtenidos de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o de metaanálisis.	Nivel de evidencia A:	Datos obtenidos de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o de metaanálisis.
Nivel de evidencia B:	Datos obtenidos de un solo ensayo clínico aleatorizado.	Nivel de evidencia B:	Datos obtenidos de un solo ensayo aleatorizado o de estudios no aleatorizados.
Nivel de evidencia C:	Opinión de consenso de los expertos y/o pequeños estudios retrospectivos, registros.	Nivel de evidencia C:	Solo opinión de consenso de los expertos, estudios de casos o normas de tratamiento.

Fig. 1. Clasificación de las recomendaciones y evidencia en las guías.

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology.

TABLA 1. Sistema de clasificación revisada sugerida para las guías

Potencia de la evidencia	
Sólida	Al menos un ensayo clínico con la potencia adecuada apoyado por un metaanálisis muestra una reducción sustancial en un criterio de valoración primario o secundario de síntomas, discapacidad o mortalidad
Adecuada	Sólo un ensayo clínico con la potencia adecuada no apoyado por un metaanálisis muestra una reducción sustancial en un criterio de valoración primario o secundario de síntomas, discapacidad o mortalidad
Inadecuada	Metaanálisis no apoyado por un ensayo clínico con la potencia adecuada. Aquí se incluyen los ensayos únicos con potencia inadecuada
Opinión sólo	Opinión de expertos basada en otras formas de evidencia
Recomendación	Sí o no
Fuerza de la recomendación	Fuerte, moderada, débil
Magnitud estimada del efecto	Dar un valor numérico como proporción de respondedores (indicar si se ha sustraído el valor del placebo) o como tasa (p. ej., vidas salvadas al cabo de 1 o de 5 años)
Base para la recomendación	Por ejemplo, evidencia de beneficio, evidencia de daño, evidencia de seguridad, falta de evidencia de beneficio, falta de evidencia de daño La falta de evidencia de beneficio así como la evidencia de daño deben ser consideradas al hacer las recomendaciones

jula que proporcione una orientación general del viaje. La capacidad y la sabiduría del comité de las guías está en extrapolar los datos de los ensayos correctamente, pero sin ir demasiado lejos. Los grandes efectos pueden ser extrapolados con mayor alcance o con mayor confianza que los pequeños efectos. Para las guías sobre la insuficiencia cardiaca y la disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) tienen un interés particular los ensayos tras un infarto de miocardio, sobre todo los ensayos a largo plazo. En estos ensayos, los pacientes permanecen únicamente unas cuantas semanas en situación de postinfarto, pero después pasan meses y años con DSVI crónica e insuficiencia cardiaca. Dado que no se considera que el tratamiento tenga sólo un efecto a corto plazo, aunque éste podría, no obstante, conducir a un beneficio a largo plazo, estos estudios deberían utilizarse para orientar la práctica clínica en pacientes con enfermedad crónica. Las guías deberían buscar activamente información, hasta donde sea razonable, de ensayos sobre las condiciones asociadas para dar el mejor consejo.

RECOMENDACIONES EXISTENTES

La mayoría de la evidencia acerca del papel clínico de los ARA-II para el tratamiento de los pacientes con una disfunción cardíaca importante se ha obtenido de 7 ensayos importantes principales sobre insuficiencia cardiaca³⁻²⁴ (ELITE, ELITE II, RESOLVD, Val-HeFT, CHARM Alternativo, CHARM Añadido y CHARM Preservado), 2 metaanálisis de ensayos más pequeños (uno de losartán²⁵ y el otro de candesartán²⁶) y 2 ensayos en el contexto del postinfarto (OPTIMAAL^{27,28} y VALIANT^{29,30}). En conjunto, se ha incluido a más de 30.000 pacientes en estos ensayos controlados y aleatorizados. Un ensayo posterior que investiga el papel de un ARA-II en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica preservada (I-PRESERVE) y otro comparando 50 mg frente a 150 mg de losartán (HEAAL) no darán información hasta dentro de unos años. Sin duda, aparecerán más ensayos.

Las recomendaciones que figuran en los resúmenes de las guías se muestran en la tabla 2. Las guías ACC/AHA destacan 4 estadios en insuficiencia cardiaca. El primer estadio tiene poco que ver directamente con la insuficiencia cardiaca, y está relacionado con la reducción del riesgo cardiovascular general en la población y no será analizado en más detalle. El estadio B representa a pacientes que tienen un daño cardíaco estructural, pero que no han desarrollado una insuficiencia cardiaca y pueden generalmente ser equiparables con la DSVI en las guías de la ESC. El estadio C representa a la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca, y el estadio D a aquellos con una insuficiencia cardiaca en estadio final. La ESC utiliza el sistema de clasificación funcional de la NYHA más que los estadios de la insuficiencia cardiaca, centrándose sobre todo en las clases funcionales II y III de la NYHA (fig. 2).

DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA ASINTOMÁTICA

Las recomendaciones de las guías y los algoritmos de tratamiento no son completamente consistentes. El texto de ambas guías no recomienda los ARA-II para el tratamiento de la disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática, aunque señala la evidencia de que los ARA-II y los IECA tienen efectos similares en el postinfarto, por lo que sería razonable una extrapolación para los pacientes asintomáticos, dado que la mayoría de estos pacientes no desarrollará insuficiencia cardiaca crónica. Los algoritmos de tratamiento relacionados con las guías sugieren que los ARA-II pueden utilizarse en pacientes asintomáticos como alternativa a los IECA.

INSUFICIENCIA CARDIACA CON SÍNTOMAS LEVES

En este contexto, ambas guías indican que los ARA-II pueden utilizarse en lugar de los IECA, pero ninguna

TABLA 2 . Recomendaciones actuales de las guías sobre el uso de los ARA-II

Estadio de la enfermedad	ESC	ACC/AHA
Disfunción del VI asintomática (estadio B)	<p>En el infarto agudo de miocardio con signos de insuficiencia cardiaca o de disfunción ventricular izquierda los ARA-II y los IECA tienen efectos similares o equivalentes sobre la mortalidad (clase de recomendación I, nivel de evidencia B)</p> <p>Queda por establecer si una antagonista de la aldosterona tiene un beneficio probado en los pacientes con insuficiencia cardiaca de clase II o disfunción del ventrículo izquierdo asintomática</p>	<p>Se debe administrar un ARA-II a los pacientes tras un infarto de miocardio sin insuficiencia cardiaca que sean intolerantes a los IECA y tengan una fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja (clase de recomendación I, nivel de evidencia B)</p>
II-IV de la NYHA (estadio C)	<p>Los ARA-II pueden utilizarse como una alternativa a los IECA en los pacientes sintomáticos con intolerancia a los IECA para mejorar la morbilidad y la mortalidad (clase de recomendación I, nivel de evidencia B)</p> <p>Los ARA-II y los IECA parecen tener una eficacia similar en la insuficiencia cardiaca congestiva sobre la mortalidad y la morbilidad (clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B)</p> <p>Los ARA-II pueden considerarse en combinación con los IECA en pacientes que permanecen sintomáticos, para reducir la mortalidad (clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B) y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (clase de recomendación I, nivel de evidencia A)</p> <p>En los pacientes de la clase funcional III de la NYHA que permanecen sintomáticos a pesar de la terapia con diuréticos, IECA y bloqueadores beta no hay una evidencia definitiva para la recomendación del siguiente fármaco que deba añadirse; un ARA-II o un antagonista de la aldosterona para reducir las futuras hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca o mortalidad</p> <p>Las inquietudes surgidas de los estudios iniciales sobre una potencial interacción negativa entre los ARA-II y los bloqueadores beta no se han confirmado por los recientes estudios sobre el postinfarto de miocardio o la insuficiencia cardiaca congestiva (clase de recomendación I, nivel de evidencia A)</p> <p>La alta tasa de abandono por mareo/hipotensión, alteración renal o hiperpotasemia en ambos ensayos en el brazo con la combinación indica la necesidad de un control cuidadoso de la presión arterial, la función renal y los valores de potasio en estos pacientes</p>	<p>La adición de un ARA-II puede considerarse en los pacientes con sintomatología persistente y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida que están siendo tratados actualmente con terapia convencional (clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B)</p> <p>El uso combinado rutinario de un IECA, un ARA-II y un antagonista de la aldosterona no está recomendado en pacientes con síntomas previos o actuales de insuficiencia cardiaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (clase de recomendación III, nivel de evidencia C)</p> <p>Aunque se puede considerar a los ARA-II como terapia alternativa para pacientes que hayan desarrollado angioedema mientras tomaban una IECA, hay un pequeño número de pacientes que han desarrollado también angioedema con los ARA-II y se aconseja tener una precaución extrema al indicar un ARA-II como sustituto en un paciente que haya tenido angioedema relacionado con el uso de los IECA (no hay nivel de evidencia asignado)</p>

ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: New York Heart Association.

recomienda su uso adicional de forma rutinaria. Esto probablemente refleja la falta de un análisis adecuado de los datos de los ensayos clínicos. El ensayo CHARM sugiere que, en pacientes con DSVI e insuficiencia cardiaca, la reducción absoluta en la muerte por causa car-

diovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca, por la adición de un ARA-II a un IECA, en los pacientes con insuficiencia cardiaca de clase funcional II de la NYHA, es muy similar a los de la clase funcional III de la NYHA³¹, y los beneficios relativos son, en cier-

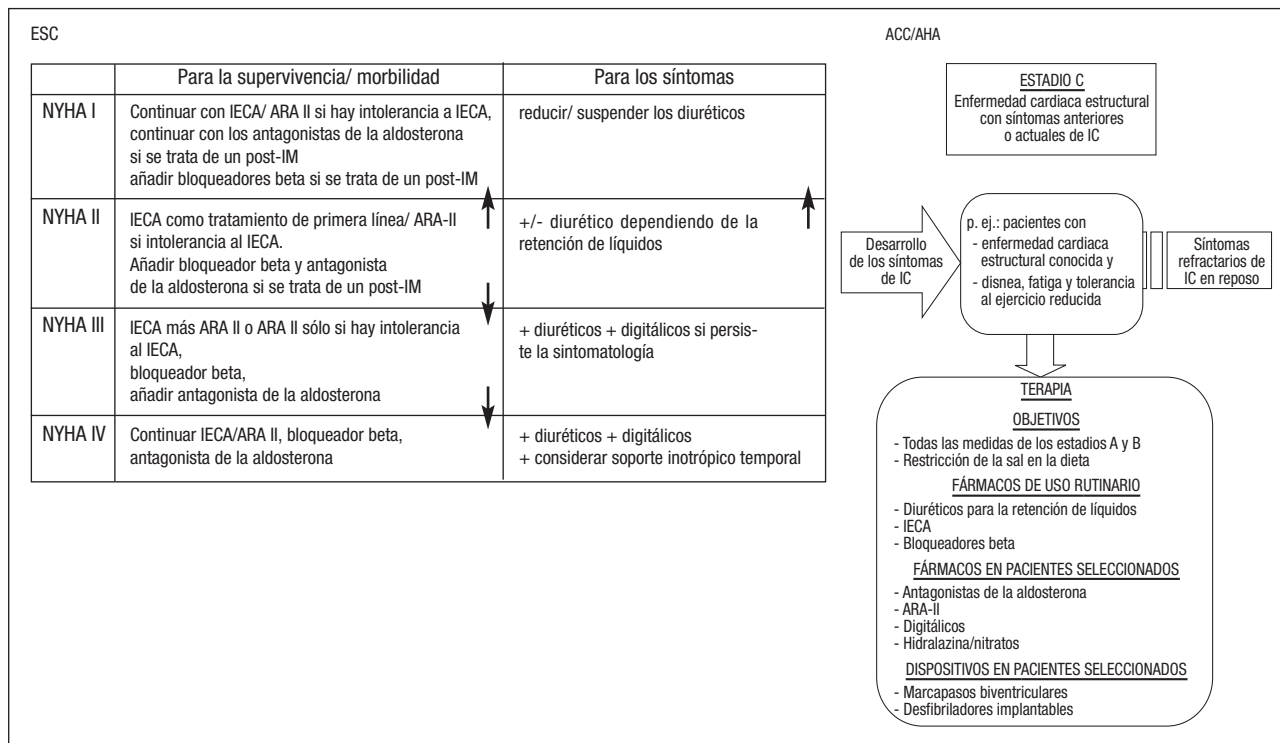


Fig. 2. Algoritmos de las guías.

to modo, mayores. Sin embargo, los datos sobre la mortalidad total según la clasificación de la NYHA no han sido publicados. Tampoco ha habido un estudio, con la suficiente potencia, que haya tratado el tema de si el aumento en la dosis de los IECA hubiera tenido un efecto similar.

INSUFICIENCIA CARDIACA CON SÍNTOMAS MÁS SEVEROS

Las guías de la ESC establecen y las de la ACC/AHA dan a entender que los ARA-II deben añadirse a un IECA si los síntomas persisten o se deterioran. Sin embargo, ambas guías recomiendan también los antagonistas de la aldosterona en esta situación. Las guías de la ESC indican que se desconoce cuál es el siguiente fármaco a añadir, un ARA-II o un antagonista de la aldosterona. Las guías de la ACC/AHA previenen contra el uso conjunto de los ARA-II y los antagonistas de la aldosterona añadidos a los IECA. Por consiguiente, la mayoría de los pacientes en esta situación debería tener una terapia neuroendocrina triple, pero no cuádruple³².

LA CUESTIÓN DE LA DOSIS

Curiosamente, tras 15 años de investigación sabemos relativamente poco sobre la dosis óptima de cualquier IECA para la ICC³³⁻³⁵. Éste es un tema de mucha importancia porque, cuando comparamos los efectos de 2 clases de fármacos, es importante saber que si simple-

mente cambiamos la dosis de uno u otro fármaco no vamos a reproducir la diferencia observada o, si no se observó ninguna diferencia, que esto no fue debido al uso de una dosis equivocada de uno u otro fármaco. El estudio NETWORK no mostró ninguna diferencia en los resultados por usar 2,5, 5 o 10 mg 2 veces al día de enalapril durante 6 meses, mientras que el estudio ATLAS sugería un mayor beneficio en la morbilidad/mortalidad con 35 mg en comparación con 5 mg al día de lisinopril durante 46 meses^{33,34}. Sin embargo, estos estudios aún no conocen o no muestran cuál es la dosis óptima a largo plazo de un IECA. Las guías no enfatizan adecuadamente que los beneficios de los ARA-II requieren el uso de dosis sustanciales. Hay poderosas evidencias circunstanciales que indican que la infradosificación de un ARA-II es menos eficaz que la dosis adecuada de un IECA. La dosis que se debe usar de candesartán es 32 mg/día y la de valsartán, 160 mg 2 veces al día.

La aplicación del nuevo sistema de guías en pacientes con insuficiencia cardiaca debida a DSVI se muestra en la tabla 3.

INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA CONSERVADA

La evidencia es tan débil en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección ventricular izquierda conservada que no se le han atribuido recomendaciones firmes o niveles de evidencia. La ESC

TABLA 3. Aplicación del nuevo sistema de guías a pacientes con insuficiencia cardiaca debida a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

Pregunta	Comparaciones pertinentes	Respuesta	Fuerza	Nivel de evidencia	Magnitud absoluta del efecto	Base para la recomendación
¿Están indicados los ARA-II en pacientes con intolerancia a los IECA para mejorar sus síntomas?	ARA-II frente a placebo en pacientes con intolerancia a IECA	Sí	Fuerte	Sólida	Mejoría de los Síntomas (+) ~ 1 en 3 (-) ~ 1 en 14	Evidencia del beneficio por un ensayo de referencia más un metaanálisis sustancial Sin evidencia de riesgos importantes
¿Están indicados los ARA-II en pacientes con intolerancia a los IECA para reducir la muerte o las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca?	ARA-II frente a placebo en pacientes con intolerancia a los IECA	Sí	Fuerte	Sólida	10% en ~ 3 años	
¿Están indicados los ARA-II en pacientes con intolerancia a los IECA para mejorar la mortalidad?	ARA-II frente a placebo en pacientes con intolerancia a los IECA	Sí	Fuerte	Sólida	6% en ~ 3 años	
¿Son los efectos de los ARA-II, utilizados en las dosis adecuadas, similares a los de los IECA en relación con la sintomatología, morbilidad y mortalidad?	ARA-II frente a placebo IECA frente a placebo ARA-II frente a IECA	Sí	Moderada	Adecuada	No aplicable	Los IECA frente al placebo sugieren efectos similares Las comparaciones directas sugieren equivalencia cuando se usan las dosis adecuadas
¿Deben añadirse los ARA-II a los IECA para mejorar la sintomatología?	ARA-II frente a placebo en pacientes tomando IECA	Sí	Fuerte	Sólida	Mejoría de los síntomas (+) ~ 1 en 2,5 (-) ~ 1 en 16	Evidencia del beneficio por 2 ensayos de referencia más un metaanálisis sustancial
¿Deben añadirse los ARA-II a los IECA para reducir la muerte o las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca?	ARA-II frente a placebo en pacientes tomando IECA	Sí	Fuerte	Sólida	3,3% en ~ 3 años	Sin evidencia de riesgos importantes
¿Deben añadirse los ARA-II a los IECA para reducir la mortalidad?	ARA-II frente a placebo en pacientes que toman IECA	No	Débil	Débil	0,9% en ~ 3 años	
¿Deben añadirse los AA a los IECA para reducir la mortalidad en la insuficiencia cardiaca leve?	AA frente a placebo en pacientes que toman IECA	Sí	Moderada	Adecuada	3,3% en 16 meses	Un ensayo clave (EPHESUS DSVI postinfarto) en una población pertinente apoyado por otro ensayo en insuficiencia cardiaca más avanzada. Alguna preocupación sobre la seguridad
¿Deben añadirse los AA a los IECA para reducir la mortalidad en la insuficiencia cardiaca moderada a severa?		Sí	Fuerte	Sólida	11,4% en 2 años	Dos ensayos clave (RALES y EPHESUS) en poblaciones pertinentes. Alguna preocupación sobre la seguridad
¿Deben añadirse tanto los ARA como los AA de forma rutinaria a los IECA para obtener un mayor beneficio?	Uso de los 3 fármacos frente a sólo 2	No	Débil	Opinión sólo	No aplicable	Análisis de subgrupo del estudio CHARM Riesgo de hiperpotasemia y disfunción renal
¿Deben añadirse tanto los ARA-II como los AA, en pacientes seleccionados, a los IECA para obtener un mayor beneficio?	Uso de los tres fármacos frente a sólo 2	Sí	Débil	Opinión sólo	No aplicable	Análisis de subgrupo del estudio CHARM El riesgo de la combinación puede ser bajo en pacientes más jóvenes con presión arterial alta y sin disfunción renal

AA: antagonistas de la aldosterona; ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina. Se presenta la tasa absoluta del fármaco activo menos el placebo excepto para los síntomas donde se indica la comparación con los valores basales (+) y con la sustracción del placebo (-), que refleja la perspectiva de los pacientes y la perspectiva científica de la terapia, respectivamente. Cálculo global a partir de grandes ensayos pertinentes, controlados y aleatorizados.

hace la siguiente declaración: «Una dosis alta de un ARA-II puede reducir las hospitalizaciones». Las guías de la ACC/AHA hacen la siguiente declaración: «El uso de los agentes bloqueantes betaadrenérgicos, IECA, ARA-II o antagonistas del calcio en pacientes con IC, FEVI normal e hipertensión controlada puede ser eficaz para minimizar los síntomas de la IC. (*Clase IIb, nivel de evidencia C*)». Había poca evidencia de que el candesartán mejorase los síntomas¹⁵ en este grupo de pacientes, ninguna de un efecto en la mortalidad y sólo un pequeño beneficio en términos de reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Curiosamente, como en los estudios de hipertensión, el uso de un ARA-II produjo una reducción en el desarrollo de la diabetes¹³.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

A continuación se muestra un resumen de los 2 grandes programas de ensayo sobre la insuficiencia cardiaca. Los datos sobre los ensayos secundarios y el metaanálisis se muestran en las tablas 4-7^{3-6,8,12,25-29,36-38} y en las figuras 3-5^{39,40}.

El programa CHARM consistía en 3 ensayos clínicos separados, aleatorizados, doble ciego, que fueron también diseñados para ser analizados como un ensayo de resultado único^{11,41}, CHARM Alternativo, CHARM Preservado y CHARM Añadido. Sin embargo, como cada componente del estudio planteaba una cuestión diferente y clínicamente relevante, los ensayos se interpretan probablemente mejor individualmente que en conjunto. Además, la mortalidad total, el criterio de valoración principal del análisis global¹¹, no se redujo significativamente con el candesartán utilizando el análisis principal preplanificado, que no se ajustó para las covariables.

CHARM ALTERNATIVO^{8,9}

El CHARM Alternativo incluía a pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática debida a DSVI, que habían tenido antecedentes de intolerancia a los IECA, sobre todo los inducida por éstos (72%). Se inició candesartán con 4 mg/día (81% de los pacientes) u 8 mg/día a discreción del investigador, para después ajustar la dosis a 32 mg/día, en intervalos no superiores a 2 semanas. Se recomendó

TABLA 4. Resumen de los resultados de los ensayos de referencia sobre la insuficiencia cardiaca, comparando los ARA-II con placebo en ausencia de IECA, en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

	Pacientes		Seguimiento (meses)	Mortalidad		Número total de hospitalizaciones		Muerte u hospitalización por IC Pacientes, n (%)		Hospitalizaciones totales por IC	
	Placebo	ARA-II		Placebo	ARA-II	Placebo	ARA-II	Placebo	ARA-II	Placebo	ARA-II
Losartán, metaanálisis ²⁵	274	616	3	13 (4,7%)	11 (1,8%)	-	-	-	-	-	-
Candesartán, metaanálisis ²⁶	606	1.287	3	11 (1,8%)	20 (1,6%)	-	-	43 (7,1)	56 (4,4)	-	-
Subconjunto de Val-HeFT ³⁷	181	185	23	49 (27,1%)	32 (17,3%)	262	199	77 (42,5)	46 (24,9)	117	51
CHARM Alternativo ⁸	1.015	1.013	34	296 (29,2%)	265 (26,2%)	1.835	1.718	433 (42,7)	371 (36,6)	608	445
Estudio japonés sobre candesartán ³⁶	144	148	5	3 (2,1%)	2 (1,4%)	-	-	13 (9,0)	31 (20,9)	-	-
Total	2.220	3.249	-	372 (16,8%)	330 (10,2)	2.097	1.917	566 (29,1)	504 (19,1)	725	496

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina.

TABLA 5. Resumen de los resultados de los ensayos de referencia sobre la IC que compara los ARA-II con placebo en pacientes con función sistólica del ventrículo izquierdo conservada

	Pacientes		Seguimiento (meses)	Mortalidad		Número total de hospitalizaciones		Muerte u hospitalización por IC Pacientes, n (%)		Hospitalizaciones totales por IC	
	Placebo	ARA-II		Placebo	ARA-II	Placebo	ARA-II	Placebo	ARA-II	Placebo	ARA-II
CHARM conservado ¹²	1.509	1.514	36	237 (15,7%)	244 (16,1%)	2.545	2.510	366 (24,3)	333 (22,0)	566	402

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

TABLA 6. Resumen de los resultados de los ensayos de referencia sobre la IC que compara los ARA-II con placebo o control al añadirlos a un IECA

	Pacientes		Seguimiento (meses)	Mortalidad		Número total de hospitalizaciones		Muerte u hospitalización por IC Pacientes, n (%)		Hospitalizaciones totales por IC	
	Placebo	ARA-II		Placebo	ARA-II	Placebo	ARA-II	Placebo	ARA-II	Placebo	ARA-II
RESOLVD ⁵	109	332	11	4 (3,7%)	29 (8,7)	–	–	10 (9,2)	58 (17,5)	–	–
Val-HeFT principal ^{6,*}	2.318	2.326	23	435 (18,8%)	463 (19,9%)	2.844	2.657	724 (31,2)	677 (29,1)	1.072	872
	1.272	1.276	41	412 (32,4%)	377 (29,5%)	2.798	2.462	587 (46,1)	539 (42,2)	836	607
Totales para la IC	3.699	3.934		851 (23,0%)	896 (22,1%)	5.642	5.119	1.321 (35,7)	1.274 (32,4)	1.908	1.479
	4.909	4.885	25	958 (19,5%)	941 (19,3%)	–	–	1.335 (27,2)	1.331 (27,2)	–	–
Total global	8.608	8.819		1.809 (21,0%)	1.810 (20,5%)	5.642	5.119	2.656 (30,9)	2.605 (29,5)	1.908	1.479

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.
*Se ha excluido a los pacientes que no tomaban IECA.

TABLA 7. Resumen de los resultados de los ensayos de referencia sobre la IC que comparan los ARA-II con un IECA

	Pacientes		Seguimiento (meses)	Mortalidad		Número total de hospitalizaciones		Muerte u hospitalización por IC Pacientes, n (%)		Hospitalizaciones totales por IC	
	IECA	ARA-II		IECA	ARA-II	IECA	ARA-II	IECA	ARA-II	IECA	ARA-II
ELITE-I ³	370	352	11	32	17	–	–	49 (13,2)	33 (9,4)	–	–
ELITE-II ⁴	1.574	1.578	18	250	280	–	–	–	–	–	–
Total para la IC	1.944	1.930		282 (14,5%)	297 (15,4%)						
OPTIMAAL ^{27,28}	2.733	2.744	32	447	499	Media de 13,6 días	Media de 13,1 días	–	–	–	–
VALIANT ^{29,38}	4.909	4.909	25	958	979	–	–	1.335 (27,2)	1.326 (27,0)	–	–
Total para el infarto de miocardio	7.642	7.653		1.405 (18,4%)	1.478 (19,3%)	–	–	–	–	–	–
Total global	9.586	9.583		1.687 (17,6%)	1.775 (18,5%)	–	–	–	–	–	–

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

el control del potasio sérico y de la creatinina durante el ajuste de la dosis. Los pacientes fueron controlados a largo plazo a intervalos de 4 meses. El criterio de valoración principal fue la muerte cardiovascular o el ingreso hospitalario no planificado por el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. Esto se definió como ingreso con empeoramiento documentado de síntomas o signos, que necesitó tratamiento con diuréticos por vía intravenosa.

Se asignó aleatoriamente a 2.028 pacientes y se les hizo un seguimiento durante una media de 33,7 meses.

Sólo 3 pacientes abandonaron el seguimiento. La edad media de los pacientes era de 66 años y el 23% tenía \geq 75 años. La mayoría de los pacientes eran varones y tenían enfermedad coronaria. De los asignados aleatoriamente al candesartán, el 55% tomaba un bloqueador beta (que se elevó al 64% durante el estudio) y el 25% tomaba espirolactona (que no cambió durante el estudio en el grupo con candesartán, pero que se elevó al 29% en el grupo con el placebo). El 59% de los pacientes asignados aleatoriamente al candesartán frente al

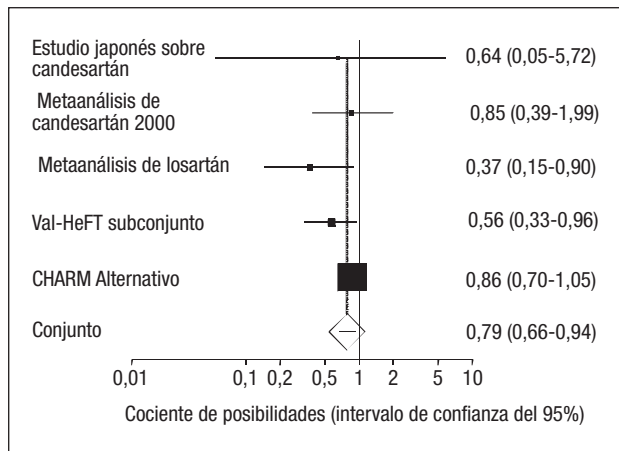


Fig. 3. Metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados comparando un IECA con placebo en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y que no estaban tomando un IECA (basado en la bibliografía^{39,40}). IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

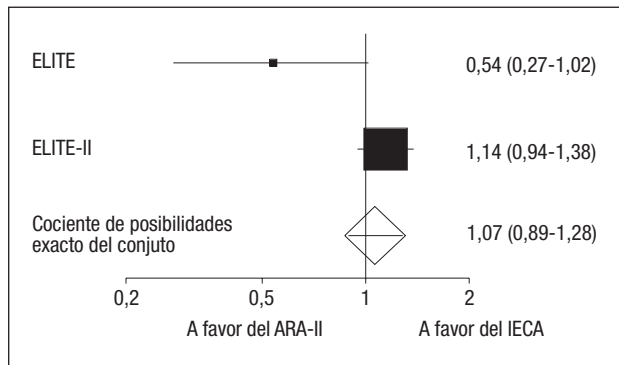


Fig. 5. ARA-II frente a IECA en ensayos sobre insuficiencia cardiaca crónica. Cociente de posibilidades e intervalos de confianza del 95% (basado en la bibliografía^{39,40}). ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

73% asignado aleatoriamente al placebo recibía la dosis diana a los 6 meses. Las complicaciones produjeron la supresión de la medicación en estudio en el 22 y en el 19% de los pacientes asignados aleatoriamente al candesartán y al placebo, respectivamente. Sin embargo, los pacientes que habían suprimido previamente los IECA a causa de la tos o del angioedema interrumpieron pocas veces la medicación del estudio por complicaciones. En cada grupo, el 6% de los pacientes comenzó con un IECA y el 9% con un ARA-II de forma abierta. Los pacientes asignados aleatoriamente a candesartán fueron más propensos al abandono del tratamiento por hipotensión (el 3,7 frente al 0,9%), disfunción renal (el 6,1 frente al 2,7%) e hiperpotasemia (el 1,9 frente al 0,3%) y estas complicaciones eran más frecuentes en pacientes que habían suprimido con anterioridad los IECA por estos problemas. La creatinina sérica se elevó a más del doble en 5,5% de los pacientes (frente al 1,6% en el gru-

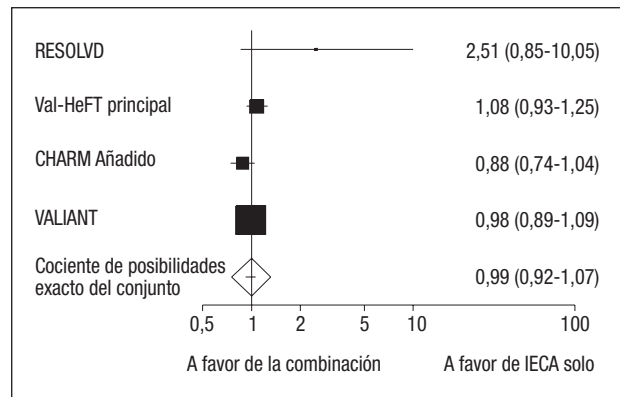


Fig. 4. ARA-II frente a placebo con IECA de base en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Análisis de los ARA-II frente al control con IECA de base: cociente de posibilidades e intervalos de confianza del 95% (basado en la bibliografía^{39,40}). ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

po con placebo) y el potasio sérico fue ≥ 6 mmol/l en el 3% de los pacientes (frente al 1,3% en el grupo con placebo). Candesartán redujo la presión arterial sistólica en una media de 4 mmHg.

La reducción absoluta del riesgo (RAR) en el criterio de valoración principal con candesartán fue del 7% o una reducción relativa del riesgo (RRR) del 23% ($p = 0,004$), aumentando al 30% tras ajustar por los desequilibrios en las características iniciales de los pacientes entre los grupos aleatorizados. Este efecto se produjo por un mayor impacto sobre las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (RAR, 7,8%; RRR, 39%; $p < 0,0001$ ajustado para las covariables) y un ligeramente menor impacto en las muertes por causa cardiovascular (RAR, 3,2%; RRR, 20%; $p = 0,02$ ajustado). El número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, definido por el investigador, se redujo en 56 episodios (de 211 a 155) por 1.000 pacientes y por año ($p = 0,0001$), que es muy similar al efecto del enalapril en comparación con el placebo en el grupo de tratamiento del estudio SOLVD (reducción en 65 episodios, de 219 a 154 episodios por 1.000 pacientes y por año)⁴².

Candesartán se asoció con un ligero aumento de los infartos de miocardio ($n = 75$ frente a 48; $p = 0,025$) pero no con mayor frecuencia de ictus ($n = 36$ frente a 42), aunque unos pocos pacientes presentaron ambos. Esto podría sugerir que candesartán, a diferencia de los IECA⁴³⁻⁴⁵, no reduce las complicaciones vasculares en este contexto pero como candesartán se relacionó con una menor mortalidad por causas cardiovasculares, estos datos necesitan interpretarse con cautela.

La mortalidad total se redujo, aunque sólo fue significativa tras ajustar las covariables (RAR, 3,1%; RRR, 17% ajustada; $p = 0,033$). El efecto predominante sobre el tipo de muerte fue una reducción en la muerte súbita con un beneficio menor por el hecho de reducir el agravamiento de la insuficiencia cardiaca¹⁴. Había una ten-

dencia a una mayor mortalidad por infarto de miocardio y ninguna diferencia en la tasa de muertes por cáncer (< 1% anual). La reducción en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca se reflejó en una fuerte tendencia hacia la reducción en las hospitalizaciones totales ($p = 0,06$). Los informes secundarios indican una mejoría en los síntomas con una media de 1 por cada 14 pacientes, con una mejoría sustancial en ellos. El mayor beneficio se vio entre las mujeres, los ancianos, los que tenían síntomas iniciales más leves y los pacientes que no tomaban bloqueadores beta, aunque el análisis por subgrupos no fue significativo.

En resumen, este ensayo sugiere que candesartán a una dosis de 32 mg/día se tolera bien, es sustancialmente más eficaz que el placebo y, a esta dosis, tan eficaz como un IECA si se hubiera tolerado bien^{39,46}. Hay que tener precaución a la hora de extrapolar estos resultados a pacientes que han suprimido los IECA, debido a hipotensión o a disfunción renal, o a extrapolar estos datos para deducir que los ARA-II pueden utilizarse con preferencia a un IECA en un paciente que no presenta intolerancia a los IECA. Como el ensayo se analizó de acuerdo con la intención de tratar y un número sustancial de pacientes, asignados aleatoriamente al placebo, recibió posteriormente tratamiento con un IECA o con un ARA-II, el ensayo subestima la magnitud real del beneficio que se observaría en la práctica clínica.

Globalmente, este y similares ensayos sugieren que, en comparación con el placebo, los ARA-II mejoran los síntomas, reducen las hospitalizaciones y disminuyen la mortalidad^{39,46}.

CHARM PRESERVADO^{9,12}

Éste es el primer ensayo sustancial que valora los efectos del tratamiento en pacientes con un síndrome clínico sugerente de insuficiencia cardiaca, pero en los que se ha excluido la insuficiencia cardiaca debida a DSVI o a una enfermedad valvular importante. Los estudios epidemiológicos sugieren que hasta la mitad de los pacientes con insuficiencia cardiaca pertenecen a esta categoría, y predicen que este grupo estará compuesto por ancianos, predominantemente mujeres⁴⁰. Los estudios de seguimiento han sugerido que este grupo de pacientes tiene una supervivencia mejor a corto plazo, pero que la supervivencia a largo plazo puede ser tan mala como la de los pacientes con DSVI, que tienen un alto índice de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca^{47,48}. Por tanto el grupo CHARM Preservado tiene un interés científico especial. Sin embargo, es probable que los pacientes seleccionados para este estudio sean un grupo altamente heterogéneo, incluyendo a muchos con un diagnóstico erróneo de insuficiencia cardiaca, pacientes con formas frustradas de disfunción sistólica y quizá algunos con disfunción diastólica aislada⁴⁸.

El CHARM Preservado incluía a pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, que habían estado hospi-

talizados anteriormente por un problema cardiaco (el 69% tenía un ingreso previo por insuficiencia cardiaca) y que tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 40%. El candesartán se inició a 4 mg/día (75% de los pacientes) u 8 mg/día a discreción del investigador para ajustar después la dosis, en intervalos no superiores a 2 semanas, hasta 32 mg/día. Durante el ajuste de la dosis se recomendó el control del potasio sérico y de la creatinina. Los pacientes fueron controlados a largo plazo en intervalos de 4 meses. El criterio de valoración principal fue la muerte por causa cardiovascular o el ingreso hospitalario no planificado para el tratamiento de la agravación de la insuficiencia cardiaca, como se definió antes.

Se asignó aleatoriamente a 3.205 pacientes y se les hizo seguimiento durante una media de 36,6 meses. Sólo 3 pacientes abandonaron el seguimiento. La edad media de los pacientes era de 67 años y el 27% tenía 75 años o más; el 60% de los pacientes eran varones y el 44% había tenido un infarto de miocardio. De los asignados aleatoriamente a candesartán, el 56% estaba tomando un bloqueador beta al inicio (que se redujo al 47% durante el estudio) y el 11% tomaba espirolactona (que se redujo al 9% durante el estudio). El 19% de los pacientes tomaba un IECA al inicio, que se incrementó a cerca del 24% en ambos grupos durante el estudio. En cada grupo, el 3% de los pacientes comenzó tomando un ARA-II de forma abierta. El 67% de los pacientes asignados aleatoriamente a candesartán frente al 79% asignado aleatoriamente al placebo tomaba la dosis diana a los 6 meses. El 18% en el grupo con candesartán frente al 14% en el grupo con placebo interrumpió la medicación del ensayo por alguna complicación. Los pacientes asignados a candesartán fueron más propensos a abandonar el tratamiento por hipotensión (el 2,4 frente al 1,1%), disfunción renal (el 4,8 frente al 2,4%) e hiperpotasemia (el 1,5 frente al 0,6%). La creatinina sérica se incrementó a más del doble en el 6% de los pacientes (frente al 3% con el placebo) y el potasio sérico aumentó a ≥ 6 mmol/l en el 2% de los pacientes (frente al 1% en el placebo). El candesartán redujo la presión arterial sistólica en una media de 7 mmHg.

La tasa anual de eventos para el criterio de valoración principal en el grupo placebo fue del 9,1%, la mitad de la observada en el CHARM Alternativo. La reducción absoluta del criterio de valoración principal con candesartán fue del 2,0%, o una reducción relativa de 11% (ns), aumentando al 14% ($p = 0,051$) tras ajustar los desequilibrios en las características iniciales de los pacientes, entre los grupos asignados aleatoriamente. No hubo efecto en la mortalidad pero sí la tendencia de un efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (RAR, 2,4%; RRR, 16% ajustada; $p = 0,047$). La muerte súbita fue la causa de más muertes que la agravación de la insuficiencia cardiaca¹⁴. El número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, definida por el

investigador, se redujo en 36 (123 frente a 87) eventos por 1.000 pacientes y por año ($p = 0,014$). No se observó ningún efecto del candesartán en episodios vasculares tales como el infarto del miocardio o el ictus. La mortalidad total y las hospitalizaciones totales no se modificaron con el candesartán. La tasa de mortalidad por causa no cardiovascular fue similar a la observada en los otros ensayos, componentes del programa CHARM, pero la mortalidad por causa cardiovascular fue la mitad de la observada en los ensayos de DSVI¹⁴. La proporción de hospitalizaciones por causa no cardiovascular fue sustancialmente mayor en este estudio que en el CHARM Alternativo. También hubo poca evidencia de que el candesartán mejorase los síntomas. El número de pacientes que desarrolló diabetes con candesartán en el ensayo global fue menor y se debió principalmente a una reducción en este grupo de pacientes¹³.

En resumen, este ensayo sugiere que candesartán puede tener algún efecto leve para alterar la historia natural de la insuficiencia cardiaca con función sistólica ventricular izquierda conservada. Es posible que unos criterios de inclusión más estrictos, con una evidencia más sustancial de la disfunción cardiaca, hubieran identificado a pacientes que se habrían beneficiado más. También sería provechoso un análisis de los datos que incluyera solamente a los pacientes que no estaban recibiendo un IECA.

CHARM AÑADIDO^{9,10}

El estudio CHARM Añadido comparaba el candesartán (dosis diana 32 mg/día) con el placebo en pacientes que estaban tomando dosis sustanciales de IECA (p. ej., una media de 17 mg/día de enalapril) y que presentaban insuficiencia cardiaca sintomática debida a DSVI. Para excluir a los pacientes con un bajo riesgo de complicaciones, los pacientes que estuvieran en la clase funcional II de la NYHA tenían que haber sido ingresados en un hospital por un problema cardiaco en los 6 meses anteriores.

El candesartán se inició a 4 mg/día (el 86% de los pacientes) u 8 mg/día, a discreción del investigador, para después ajustar la dosis, en intervalos no superiores a 2 semanas, hasta 32 mg/día. Durante el ajuste de la dosis se recomendó el control del potasio sérico y de la creatinina. Los pacientes fueron controlados a largo plazo a intervalos de 4 meses. El criterio de valoración principal fue la muerte por causa cardiovascular o el ingreso hospitalario no planificado para el tratamiento de la agravación de la insuficiencia cardiaca, como se definió más antes.

Se asignó aleatoriamente a 2.548 pacientes y se les hizo un seguimiento durante una media de 41 meses. Sólo 4 pacientes abandonaron el seguimiento. La edad media de los pacientes era de 64 años y el 18% tenía 75 años o más. La mayoría de los pacientes eran varones y presentaban enfermedad coronaria. De los asignados aleatoriamente a candesartán, el 55% estaba tomando un

bloqueador beta (que se elevó al 64% durante el estudio) y el 17% tomaba espirolactona (que se elevó al 20% en el grupo con candesartán y al 25% en el grupo con placebo). El 61% de los pacientes asignados aleatoriamente a candesartán frente al 73% asignado al placebo tomaba la dosis diana a los 6 meses. Las complicaciones produjeron la supresión de la medicación en estudio en el 24 y en el 18% de los pacientes asignados aleatoriamente a candesartán y a placebo, respectivamente. En cada grupo, el 6% de los pacientes comenzó tomando un IECA y el 9% un ARA-II de forma abierta. Los pacientes asignados a candesartán fueron más propensos a abandonar el tratamiento por hipotensión (el 4,5 frente al 3,1%), disfunción renal (el 7,8 frente al 4,1%) e hiperpotasemia (el 3,4 frente al 0,7%). La creatinina sérica se incrementó a más del doble en el 7% de los pacientes (frente al 6% con el placebo) y el potasio sérico aumentó a ≥ 6 mmol/l en el 3% de los pacientes (frente al 1% en el placebo). Estos efectos no fueron sustancialmente diferentes en presencia de espirolactona. El candesartán redujo la presión arterial sistólica en una media de 5 mmHg durante 6 meses sin observarse un mayor efecto en aquellos pacientes que tomaban bloqueadores beta.

La reducción absoluta del criterio de valoración principal con candesartán fue del 4,4% o una reducción relativa del 15% ($p = 0,011$). Este efecto se produjo por resultados muy similares en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y en la muerte por causa cardiovascular. Los beneficios tendieron a ser mayores en los pacientes que recibían bloqueadores beta y altas dosis de IECA. El número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca definido por el investigador se redujo en 53 eventos por 1.000 pacientes y por año (192 frente a 139) ($p = 0,002$). El candesartán se relacionó con menos infartos de miocardio (44 frente a 69; $p = 0,012$) pero no con ictus (47 frente a 41), aunque unos pocos pacientes tuvieron ambos episodios. El número total de hospitalizaciones se redujo ($p = 0,023$). La tendencia hacia la reducción en la mortalidad total no fue significativa. La tendencia fue idéntica en presencia o ausencia de un bloqueador beta. La muerte súbita fue la forma más habitual de muerte¹⁴. La adición de candesartán mejoró los síntomas^{15,16} y, como media, 1 paciente de cada 12 pareció presentar un beneficio sustancial.

En resumen, este ensayo sugiere que candesartán a una dosis de 32 mg/día se tolera bien, es seguro, mejora los síntomas y reduce las hospitalizaciones cuando se añade a un IECA con o sin bloqueadores beta. Este ensayo no proporciona una evidencia definitiva sobre un beneficio en la mortalidad con los ARA-II en este contexto clínico.

VAL-HEFT^{6,7,37,49-53}

El estudio Val-HeFT comparaba el valsartán (dosis diana 160 mg 2 veces al día) con el placebo, principal-

mente en pacientes que estaban tomando dosis sustanciales de IECA (93%) (p. ej., una media de 17 mg/día de enalapril) y en tratamiento por insuficiencia cardiaca sintomática debida a DSVI. El 7% de los pacientes no estaba tomando un IECA al inicio, presumiblemente debido a de una intolerancia previa.

Se comenzó con 40 mg 2 veces al día de valsartán y después se fue ajustando la dosis, con intervalos de 2 semanas, hasta 160 mg 2 veces al día, siempre que el paciente no tuviera síntomas de hipotensión, la presión arterial sistólica de pie fuera > 90 mmHg y la función renal no estuviera sustancialmente deteriorada (p. ej., -50% de incremento en la creatinina). Los pacientes fueron controlados a largo plazo a intervalos de 3 meses. Los criterios de valoración coprincipales fueron la mortalidad total y la combinación de muerte, ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca, paro cardiaco con reanimación o la administración de agentes vasodilatadores o inotrópicos por vía intravenosa durante más de 4 h sin hospitalización. Los últimos 2 componentes de la combinación contribuyeron poco a los resultados.

Se asignó aleatoriamente a 5.010 pacientes y se les hizo seguimiento durante una media de 23 meses. La edad media de los pacientes era de 63 años y el 47% eran > 65 años. La mayoría de los pacientes eran varones y tenían una enfermedad coronaria. De los asignados aleatoriamente a valsartán, el 35% estaba tomando un bloqueador beta y sólo el 5% espirolactona. El 84% de los pacientes asignados aleatoriamente a valsartán frente al 93% de los asignados al placebo alcanzaron la dosis diana. Las complicaciones produjeron la supresión de la medicación en estudio en el 9,9 y en el 7,2% de los pacientes asignados aleatoriamente a valsartán y a placebo, respectivamente. Los pacientes asignados a valsartán fueron más propensos a abandonar el tratamiento por hipotensión (el 1,4 frente al 0,8%) y disfunción renal (el 1,1 frente al 0,2%). La creatinina y el potasio séricos aumentaron en una media de sólo 7 µmol/l y 0,05 µmol/l, respectivamente, en comparación con el placebo. El valsartán redujo la presión arterial sistólica en una media de 4 mmHg, en comparación con el placebo, a los 4 meses y al año.

El valsartán no tuvo un efecto global en la mortalidad pero sí se observó una reducción estadísticamente significativa ($p = 0,017$ en una prueba de *log rank*) en el pequeño subgrupo de pacientes que no tomaban un IECA al inicio⁵¹. No hubo efecto en la mortalidad en pacientes que tomaran IECA al inicio en ausencia de un bloqueador beta y sí un exceso en la mortalidad cuando se añadió a un IECA y a un bloqueador beta^{6,7,21}.

El valsartán redujo el resultado combinado de morbilidad/mortalidad (RAR, 4,4%; RRR, 13%; $p = 0,009$) casi completamente debido a una reducción en la hospitalización por insuficiencia cardiaca (RRR, 24%; $p = 0,001$). El número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca definido por el investigador se redujo en 55 eventos por 1.000 pacientes y por año (de

241 a 196) ($p = 0,002$). Se observó un efecto mayor en pacientes que no tomaban IECA y en pacientes que tomaban dosis menores de IECA, con poca evidencia de los efectos en pacientes que tomaban dosis completas de IECA²¹. Las hospitalizaciones por causa distinta de la insuficiencia cardiaca no se afectaron, pero fueron suficientes para diluir el efecto en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, de modo que la tendencia a una reducción en la hospitalización total no fue significativa³⁷.

Los pacientes que tomaban una combinación de bloqueadores beta y de IECA al inicio tuvieron una mortalidad más alta al ser asignados aleatoriamente a valsartán. Sin embargo, es probable que muchos pacientes hubieran comenzado a tomar bloqueadores beta durante el estudio y, por tanto, la interacción con la terapia inicial debe interpretarse con precaución. A la luz de los datos posteriores, es casi seguro que éste fue un hallazgo casual. Otros análisis de subgrupos no revelaron una heterogeneidad significativa en el efecto de valsartán. Los pacientes con una clasificación funcional mayor de la NYHA, menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo y ventrículo izquierdo más dilatado eran propensos a obtener más beneficio, quizá reflejando el hecho de que estaban más enfermos y en ellos se podían evitar más eventos cardiovasculares. Los pacientes con enfermedad isquémica cardiaca y los que presentaban diabetes mellitus eran propensos a obtener un menor beneficio, lo que sugiere quizá que los ARA-II tienen un efecto limitado en la protección vascular o un efecto adverso por una reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria severa.

El valsartán mejoró los síntomas utilizando diversas mediciones y la calidad de vida²². El efecto en los síntomas fue equivalente a mejorar a 1 de cada 20 pacientes en una clase funcional NYHA completa ($p < 0,001$), lo que es probablemente un beneficio importante. Los incrementos progresivos en las concentraciones plasmáticas del péptido natriurético ventricular (BNP) y de la noradrenalina, marcadores de un peor pronóstico, se observaron en el placebo^{49,50}. El valsartán produjo una reducción sostenida en el BNP y atenuó el incremento de la noradrenalina²¹. Estos efectos fueron más importantes en pacientes que no estaban tomando IECA, pero se observaron también en presencia de IECA y de bloqueadores beta. A la mayoría de los pacientes se les realizó mediciones ecocardiográficas seriadas de la función ventricular izquierda. Éstas mostraron que valsartán aumentaba la fracción de eyección del ventrículo izquierdo alrededor de un 1,3% (excluido el efecto placebo, es decir, del 26,6 al 31,1% en valsartán comparado con 26,9 al 30,1% en el placebo) ($p < 0,0001$)^{6,52}. De nuevo, los efectos fueron mayores en ausencia de un IECA y ausentes en pacientes que tomaban un bloqueador beta y un IECA. De forma similar, valsartán redujo la dimensión diastólica ventricular izquierda en 7 mm/m²; este

efecto fue mayor en los que no tomaban IECA y menor en los que tomaban IECA y bloqueadores beta⁵². Los beneficios clínicos y funcionales se presentaron de forma similar tanto en los pacientes jóvenes como en los de más edad²⁰. La mejora de la función cardiaca redujo también el riesgo de desarrollo de fibrilación auricular, un claro pronóstico adverso en pacientes con insuficiencia cardiaca²³.

En resumen, este ensayo sugiere que el valsartán a una dosis de 160 mg 2 veces al día se tolera bien, es seguro, mejora los síntomas y reduce las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca cuando se añade a un IECA, pero surgen dudas sobre la terapia triple en combinación con los bloqueadores beta.

Globalmente, este grupo de ensayos sugiere que no hay ningún efecto en la mortalidad por añadir un ARA-II a un IECA^{39,46}. Los ensayos sugieren un beneficio sintomático que produce una reducción en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, lo que se traduce en una reducción global significativa de la hospitalización total^{39,46}. Estos efectos se han conseguido, por lo general, a pesar del uso de base de dosis altas de IECA. Aunque los beneficios de añadir un ARA-II a un IECA podrían haberse reproducidos por un aumento sustancial en la dosis del IECA, hay pocos datos que apoyen este argumento³³. Estos resultados se han conseguido con altas dosis de ARA-II y no está claro que se hubieran podido obtener con dosis inferiores.

CONCLUSIONES

Los ARA-II son un paso adelante sustancial en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Los ARA-II son superiores al placebo en mejorar los síntomas, la morbilidad y la mortalidad en pacientes con ICC e intolerancia a los IECA o en quienes estos fármacos estén contraindicados. Parece probable que los ARA-II, a las dosis adecuadas, son tan eficaces como los IECA y su perfil de tolerancia es impresionante. En las mujeres, en quienes la incidencia de tos por IECA es alta, y en pacientes con antecedentes de alergias múltiples o en diálisis renal que pudiera predisponer al angioedema, los ARA-II podrían considerarse como el tratamiento de elección inicial. Sin embargo, dada la falta de evidencia sobre su efecto en los eventos vasculares coronarios, es posible que los ARA-II no reproduzcan todos los beneficios de los IECA y que la activación de la ruta bradicinina/prostaglandina sea un mecanismo importante en el beneficio de los IECA, aunque potencialmente atenuado por el uso de la aspirina.

Los ARA-II no reducen la mortalidad por cualquier causa cuando se añaden a un IECA, pero mejoran los síntomas y reducen la hospitalización. Los beneficios parecen lo suficientemente importantes como para que este tratamiento pueda ser aconsejado en muchos pacientes, sobre todo en aquellos con un mayor riesgo de tales eventos. Estamos a la espera de los análisis de coste-efectividad.

Los datos de la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada son insuficientes para hacer una recomendación fuerte. Un mayor conocimiento de esta población enfocado en los subgrupos con mayor riesgo (p. ej., aquellos con el BNP aumentado) o que tengan un sustrato sobre el que los ARA-II sean más eficaces (hipertensión) puede aumentar los beneficios obtenidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis Gs, Ganiats TG, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005; 112:e154-235.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al; on behalf of the ELITE study group. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet*. 1997; 349:747-52.
- Pitt B, Poole Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al; on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial -the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582-7.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Math M, Avezum A, Burns RJ, et al. Comparison of Candesartan, Enalapril and their combination in congestive heart failure. Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation*. 1999;100:1056-64.
- Cohn JN, Tognoni G; for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker Valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75.
- Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D. Baseline demographics of the valsartan heart failure trial. *Eur J Heart Failure*. 2000;2:439-46.
- Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson 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.
- McMurray J, Ostergren 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 Failure*. 2003;5:261-70.
- McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson 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-con-

- verting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767-71.
11. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson 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.
 12. 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;362:771-81.
 13. Yusuf S, Ostergren J, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger C, et al; on behalf of the Candesartan in Heart Failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program (CHARM) Investigators. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation*. 2005;112:53.
 14. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJV, et al. Effect of Candesartan on Cause-Specific Mortality in Heart Failure Patients. The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2004;110:2180-3.
 15. O'Meara E, Solomon S, McMurray J, Pfeffer M, Yusuf S, Michelson E, et al. Effect of candesartan on New York Heart Association functional class. *Eur Heart J*. 2004;25:1920-6.
 16. O'Meara E, Lewis E, Granger C, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, et al. Patient perception of the effect of treatment with candesartan in heart failure. Results of the Candesartan in Heart failure; Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:650-6.
 17. Maggioni AP, Opasich C, Anand I, Barlera S, Carbonieri E, Gonnini L, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail*. 2005;11:91-8.
 18. Anand I, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al; for the Val-HeFT Investigators. Anemia and Change in Hemoglobin Over Time Related to Mortality and Morbidity in Patients With Chronic Heart Failure. Results From Val-HeFT. *Circulation*. 2005;112:1121-7.
 19. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Mason S, et al; for the Val-HeFT Investigators. C-Reactive Protein in Heart Failure. Prognostic Value and the Effect of Valsartan. *Circulation*. 2005;112:1428-34.
 20. Baruch L, Glazer RD, Aknay N, Vanhaecke J, Heywood JT, Anand I, et al. Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J*. 2004;148:951-7.
 21. Krum H, Carson P, Farsang C, Maggioni AP, Glazer RD, Aknay N, et al. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:937-45.
 22. Majani G, Giardini A, Opasich C, Glazer RD, Hester A, Tognoni G, et al. Effect of Valsartan on Quality of Life When Added to Usual Therapy for Heart Failure: Results From The Valsartan Heart Failure Trial. *J Card Fail*. 2005;11:253-9.
 23. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer RD, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J*. 2005;149:548-57.
 24. Demers C, McMurray JJ, Swedberg K, Pfeffer MA, Granger CB, Olofsson B, et al. Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure. *JAMA*. 2005;294:1794-8.
 25. Sharma D, Buyse M, Pitt B, Rucinska EJ; the losartan heart failure morbidity meta-analysis study group. Meta-analysis of observed mortality data from all controlled, double-blind multiple-dose studies of losartan in heart failure. *Am J Cardiol*. 2000;85:187-92.
 26. Erdmann E, George M, Voet B, Belcher G, Kolb D, Hiemstra S, et al. The safety and tolerability of candesartan cilexetil in CHF. *JRA-AS*. 2000;1:S31-6.
 27. Dickstein K, Kjekshus J; the OPTIMAAL steering committee for the OPTIMAAL study group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet*. 2002;360:752-60.
 28. Dickstein K, Kjekshus J; for the OPTIMAAL Trial Steering Committee and Investigators. Comparison of Baseline Data, Initial Course and Management: Losartan versus Captopril Following Acute Myocardial Infarction (The OPTIMAAL Trial). *Am J Cardiol*. 2001;87:766-71.
 29. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velázquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al; for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
 30. Velázquez EJ, Pfeffer MA, McMurray JJV, Maggioni AP, Rouleau JL, Van De Werf F, et al. Valsartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) trial: baseline characteristics in context. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:537-44.
 31. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield CL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Candesartan in Heart failure of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004;110:2618-26.
 32. Cleland JGF, Clark AL. Delivering the cumulative benefits of triple therapy for heart failure. Too many cooks will spoil the broth. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1226-33.
 33. Packer M, Poole Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie B, et al; on behalf of the ATLAS investigators. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation*. 1999;100:2312-8.
 34. The NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. *Eur Heart J*. 1998;19:481-9.
 35. Cleland JGF, Poole Wilson PA. ACE inhibitors for heart failure: a question of dose. *Br Heart J*. 1994;72:106-10.
 36. Matsumori A. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:669-77.
 37. Carson P, Tognoni G, Cohn JN. Effect of valsartan on hospitalization: results from Val-HeFT. *J Card Fail*. 2003;9:164-71.
 38. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velázquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
 39. Cleland JGF, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Velavan P, Lulukota K, et al. Clinical trials update from the American Heart Association: omega-3 fatty acids and arrhythmia risk in patients with implantable defibrillators, ACTIV in CHF, VALIANT, the Hanover autologous bone marrow transplantation study, SPORTIF V, ORBIT and PAD and DEFINITE. *Eur J Heart Failure*. 2004;6:109-15.
 40. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al; for the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J. The EuroHeart Failure Survey Programme: Survey on the Quality of Care Among Patients with Heart Failure in Europe. Part 1: Patient Characteristics and Diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24:422-63.
 41. 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.
42. Anónimo. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New Engl J Med.* 1991;325:293-302.
 43. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, et al. Emerging role of angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation.* 1994;90:2056-69.
 44. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *New Engl J Med.* 2000;342:145-53.
 45. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-8.
 46. Coletta AP, Cleland JG, Freemantle N, Loh H, Memon A, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology: CHARM, BASEL, EUROPA and ESTEEM. *Eur J Heart Failure.* 2003;5:697-704.
 47. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, O'Mahony, et al; on behalf of the PEP-CHF investigators. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 1999;1:211-7.
 48. Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JGF. Diastolic heart failure - neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:138-41.
 49. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al; for the Val-HeFT Investigators. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003;107:1278-83.
 50. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang Y-T, et al; for the Val-HeFT Investigators. Effects of Valsartan on Circulating Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine in Symptomatic Chronic Heart Failure: The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2002;106:2454-8.
 51. Maggioni A, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN; for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1414-21.
 52. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang Y-T, et al. Valsartan Benefits Left Ventricular Structure and Function in Heart Failure: Val-HeFT Echocardiographic Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:970-5.
 53. Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D, Hester A. Rationale and design of the valsartan heart failure trial: a large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure. *J Card Fail.* 1999;5:155-60.