

## ARA-II en la insuficiencia cardiaca con función sistólica normal. ¿Dónde estamos y adónde vamos?

José R. González-Juanatey, Lilian Grigorian Shamagian y Alfonso Varela Román

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. España.

La insuficiencia cardiaca (IC) con función sistólica conservada se caracteriza por una alteración en el llenado ventricular que acontece durante la diástole debido a un defecto de elasticidad y/o distensibilidad. Más de una tercera parte de todas las IC lo son por disfunción diastólica, cuyo sustrato anatómico es, en una importante proporción de casos, la hipertrofia ventricular izquierda, estrechamente relacionada con la hipertensión arterial crónica. El tratamiento con fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona, además de controlar la presión arterial, ha demostrado mejorar la capacidad funcional de estos pacientes. Además, existen evidencias de que estos compuestos son eficaces para reducir tanto la masa ventricular como la fibrosis miocárdica. Los resultados del estudio CHARM Preservado indican que el tratamiento con candesartán es de utilidad clínica para el tratamiento de estos pacientes al limitar el riesgo de hospitalizaciones y debe tenerse en cuenta al plantear la estrategia terapéutica de este patrón fisiopatológico de la IC.

**Palabras clave:** *Insuficiencia cardiaca. Función sistólica normal. Candesartán.*

### ARBs for Heart Failure With Normal Systolic Function. Where Are We and Where Are We Going?

Heart failure with normal systolic function is characterized by abnormal ventricular filling during diastole due to poor elasticity or distensibility. More than a third of all cases of heart failure result from diastolic dysfunction. In a significant number of cases, the underlying anatomical defect is left ventricular hypertrophy, which is closely related to chronic arterial hypertension. Drugs that block the renin-angiotensin-aldosterone system not only control blood pressure, but have also been shown to improve functional capacity in these patients. Moreover, there is evidence that this group of compounds is effective in reducing both left ventricular mass and myocardial fibrosis. The results of the CHARM-Preserved trial showed that treatment with candesartan can reduce the hospitalization rate in these patients. These findings should be taken into account in planning treatment for patients with this pathophysiological form of heart failure.

**Key words:** *Heart failure. Normal systolic function. Candesartan.*

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) como afección directamente relacionada con la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial (HTA) presenta un continuo incremento de su incidencia y prevalencia que determina que el aumento previsto de los presupuestos destinados a esta afección sean de gran magnitud. En la actualidad representa la primera causa de ingreso hospitalario en individuos mayores de 60 años y constituye uno de los principales determinantes del gasto sanitario en países desarrollados<sup>1</sup>. Según estimaciones de expertos, en Europa de aquí al año 2010, la mayor parte del incremento del presupuesto sanitario irá destinado a la IC, muy

por delante de otras enfermedades que también van *in crescendo* (diabetes, arritmias, ictus). Es el reflejo, en términos económicos, del impacto real de la enfermedad en el sistema sanitario y la sociedad. Sin embargo, en una publicación reciente se destaca que el conocimiento de la enfermedad por la población general europea es muy limitado, hecho que determina una menor presión en las autoridades sanitarias responsables de la distribución de los presupuestos de salud<sup>2</sup>. Por otro lado, un mayor conocimiento público de la IC podría contribuir a mejorar su prevención y manejo. Coincidimos con los autores de la publicación en demandar estrategias dirigidas a educar a la población general sobre este importante problema sanitario.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) constituye uno de los pilares, ya clásicos, del tratamiento de la IC. Este bloqueo limita los efectos hemodinámicos deletéreos del SRAA: disfunción endotelial, fibrosis, vasoconstricción, incremento de presión ar-

Correspondencia: Dr. J.R. González-Juanatey. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Travesía de A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. España. Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es

terial (PA), degeneración de la pared vascular, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), retención hidrosalina, etc. Podemos intervenir sobre el SRAA desde 3 puntos:

1. Inhibiendo la enzima de conversión de la angiotensina I mediante un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).
2. Antagonizando directamente los receptores de la angiotensina II (ARA- II).
3. Antagonizando los efectos de la aldosterona (antialdosterónicos).

La intervención sobre el SRAA es una de las bases terapéuticas más eficaces, porque interviene en la propia fisiopatogenia de la enfermedad.

### INSUFICIENCIA CARDIACA CON FUNCIÓN SISTÓLICA NORMAL O DIASTÓLICA

La IC con función sistólica normal es un patrón fisiopatológico de IC con un continuo incremento en su incidencia y prevalencia<sup>3,4</sup>. De forma aproximada, se estima que la mitad de los pacientes que requieren hospitalización por IC en España muestran esta forma de disfunción. El envejecimiento de la población y, en especial, el desarrollo de fibrosis miocárdica en el contexto de la HVI hipertensiva parecen sus principales determinantes<sup>5</sup>. Aunque con diferencias según el origen de los pacientes (comunitarios u hospitalarios) y dentro de los hospitalarios dependiendo de la unidad de ingreso (cardiología, medicina interna o geriatría), la IC diastólica es en la actualidad un problema sanitario de gran trascendencia. Nosotros hemos observado un progresivo incremento de la proporción de pacientes hospitalizados en el servicio de cardiología de un hospital terciario, llegando en la actualidad a representar más del 50% de las hospitalizaciones por esta afección<sup>4,6,7</sup>. Aunque no existen muchos datos al respecto, la proporción es mayor en servicios hospitalarios generales y probablemente también entre los pacientes de la comunidad.

Como en la mayoría de pacientes con IC, los objetivos del tratamiento deben procurar reducir la morbilidad y prolongar la vida de los pacientes. Lograr la estabilidad clínica con mejora de su capacidad funcional y calidad de vida, reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares, y limitar los reingresos hospitalarios por inestabilización del cuadro de IC constituyen, con la reducción de la mortalidad, los principales elementos que deben guiar el tratamiento de estos pacientes.

Hasta la actualidad no disponemos de una sólida evidencia científica de cómo tratar a este importante grupo de pacientes, aunque como comentaremos, los resultados del estudio CHARM Preservado nos ofrece una información de relevancia clínica. Existen unas premisas a tener en cuenta a la hora de plantear su tratamiento; éstas incluyen un adecuado control de la PA (lograr cifras < 130/80 mmHg), empleo de fármacos bradicardi-

zantes para incrementar el período de llenado ventricular y en cierta medida limitar la isquemia miocárdica, mantenimiento del ritmo sinusal y el empleo de medidas farmacológicas destinadas a inducir la regresión de la HVI y la fibrosis miocárdica (fig. 1)<sup>3-6</sup>.

Las recomendaciones para el tratamiento de esta forma de IC en guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología y AHA/ACC son muy especulativas<sup>8</sup>. Indican que los diuréticos son esenciales para la mejoría sintomática aguda, aunque debe evitarse la sobrediuresis para impedir la reducción del gasto cardiaco y plantean la asociación con bloqueadores beta o antagonistas del calcio bradicardizantes para optimizar las condiciones de llenado del corazón. En concreto, las guías europeas indican que para la mayoría de los compuestos el grado de recomendación es IIa con un nivel de evidencia C. Las americanas son algo más explícitas al indicar que el control de PA es un objetivo terapéutico básico (grado I, nivel de evidencia A), establecen que el control de la respuesta ventricular en la fibrilación auricular y el empleo de diuréticos para aliviar la congestión tienen un grado de recomendación I, aunque nivel de evidencia C; los demás grupos farmacológicos (bloqueadores beta, IECA, ARA-II y antagonistas del calcio) los identifican como grado de recomendación IIb y nivel de evidencia C. Los datos experimentales y clínicos disponibles en la actualidad permiten establecer una recomendación menos restrictiva, en particular para alguno de estos grupos de fármacos.

De forma general, se destaca la necesidad de un adecuado control de las cifras de PA en pacientes con IC con función sistólica conservada que acuden a urgencias por edema pulmonar. Los diferentes parámetros de eco-Doppler de estructura y función ventricular iz-

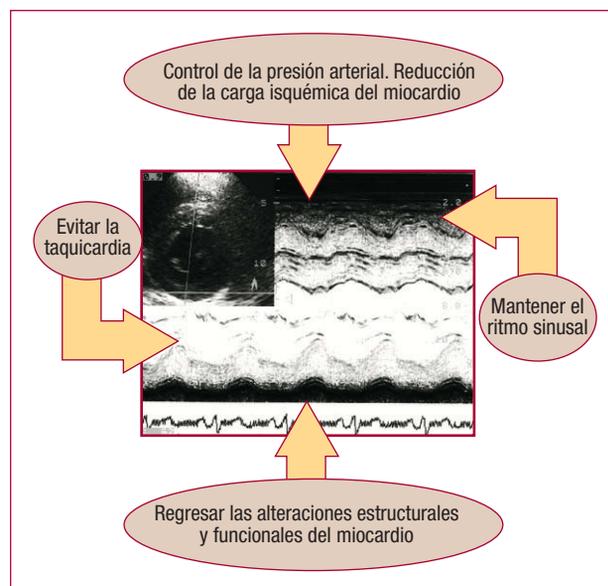


Fig. 1. Aproximación fisiopatológica al tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función sistólica normal.

quiera (sistólica y diastólica) no fueron de utilidad para predecir la buena evolución clínica. Por tanto, un estricto control de las cifras de PA (< 130/80 mmHg), tanto en las descompensaciones como a largo plazo, debe presidir la estrategia terapéutica de este grupo de pacientes<sup>9</sup>. Este hecho es particularmente relevante si tenemos en cuenta que la mayoría de los pacientes con IC con función sistólica conservada son hipertensos y, de forma frecuente, una crisis hipertensiva o la caída en fibrilación auricular son los determinantes de la descompensación de su cuadro clínico.

El pronóstico de este grupo de pacientes es un tema no suficientemente aclarado<sup>3,4</sup>. De forma global, la mortalidad descrita en las series que incluyen pacientes diagnosticados en la comunidad es menor que las que incluyen pacientes hospitalizados y menor a la descrita para la IC con función sistólica deprimida. Nosotros hemos descrito que la mortalidad en los últimos 12 años de ambos patrones de IC es similar y aunque en ese período la mortalidad anual en la IC con función sistólica deprimida se ha reducido de forma significativa, la de la IC con función sistólica normal no ha variado<sup>7</sup>. En este último grupo de pacientes, la edad, la anemia, la función renal y el empleo de fármacos que bloquean el SRAA se asocian de forma independiente con el pronóstico<sup>7,10</sup>.

Nuestros datos se inscriben dentro de la información disponible sobre esta afección y sugieren que la población de pacientes con IC y función sistólica normal es muy heterogénea, tanto en sus determinantes, patrón fisiopatológico, características clínicas, tratamiento y pronóstico. La investigación futura deberá ayudarnos a identificar subgrupos de pacientes con características comunes, que probablemente difieren en su pronóstico y que nos permitan una mejor orientación terapéutica.

## ARA- II EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FUNCIÓN SISTÓLICA NORMAL

Aunque las recomendaciones de las guías de práctica clínica son relativamente restrictivas, las evidencias disponibles para el empleo de estos compuestos en pacientes con IC y función sistólica conservada son de cierta relevancia<sup>11</sup>. Además de su efecto antihipertensivo han demostrado lograr la regresión de la HVI hipertensiva en una magnitud similar a los IECA, con efectos favorables en el proceso de remodelado miocárdico presente en esta situación clínica, en particular reducción del componente fibrótico intersticial participante en los procesos de deterioro de relajación y distensibilidad.

En la actualidad disponemos de un conjunto de datos con estos fármacos en pacientes con IC y función sistólica normal que deben ayudarnos en la toma de decisiones clínicas. Warner et al<sup>12</sup> estudiaron a 21 pacientes sometidos a prueba de esfuerzo por fatiga. Se excluyó de forma activa la presencia de isquemia miocárdica, la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) era >

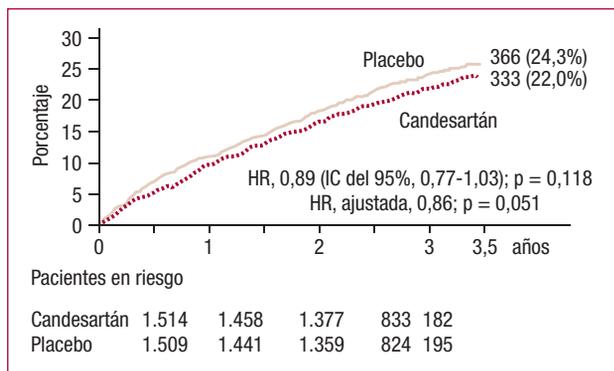
50%, la PA sistólica en reposo era < 150 mmHg, pero mostraban respuesta hipertensiva al esfuerzo (PA > 200 mmHg). En todos los casos el índice E/A de flujo Doppler transmitral era < 1,0. Seis pacientes recibían tratamiento diurético; 7, bloqueadores beta; 6, IECA, y 5 antagonistas del calcio. Mediante un diseño doble ciego cruzado, los pacientes se sometieron a 2 semanas de placebo o 50 mg/día de losartán; se incluyó un período de lavado de 2 semanas en el cruce. Todos los pacientes se sometieron a una evaluación clínica empleando el código Minnesota para la evaluación de la calidad de vida (MLwHFQ), prueba de esfuerzo y ecocardiografía-Doppler<sup>12</sup>.

El tratamiento con ARA-II no se acompañó de efectos significativos sobre la PA y frecuencia cardíaca en reposo ni sobre los índices eco-Doppler de la función diastólica. Se observó una reducción significativa de la PA sistólica en ejercicio y de la calidad de vida; el índice basal MLwHFQ era de  $25 \pm 22$  y de  $18 \pm 22$  tras tratamiento con losartán ( $p < 0,05$ ). El tratamiento con este fármaco incrementó de forma significativa el tiempo de ejercicio en relación con el placebo y la situación basal ( $p < 0,05$ )<sup>12</sup>. En una publicación reciente Kasama et al<sup>13</sup> han descrito que el tratamiento con candesartán en pacientes con IC y función sistólica normal limita la activación adrenérgica cardíaca e induce cambios funcionales cardiovasculares que se acompañan de una mejor situación clínica.

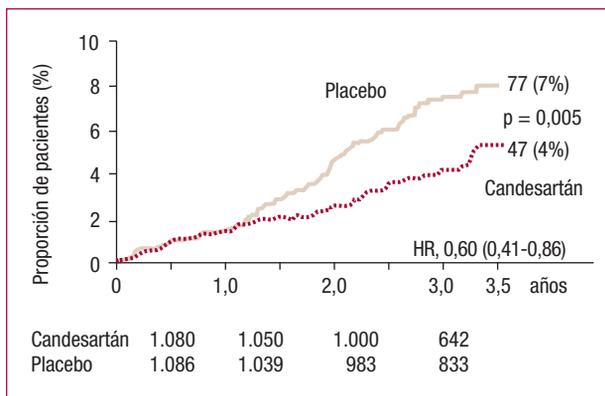
El Programa CHARM constituye el mayor ensayo clínico en IC puesto en marcha hasta la actualidad. Incluye 3 estudios independientes, con un análisis global del Programa, con el objetivo de conocer la eficacia del tratamiento con candesartán en un amplio grupo de pacientes con IC<sup>14-16</sup>.

El Programa incluye 3 estudios en pacientes con IC, comparando candesartán (dosis progresiva hasta 32 mg/día) con placebo<sup>11</sup>; en uno de ellos se analiza el efecto del tratamiento con candesartán sobre el pronóstico de pacientes con IC y función sistólica normal. Se incluyó a 3.025 pacientes con FEVI > 40%, a los que se aleatorizó a recibir candesartán o placebo.

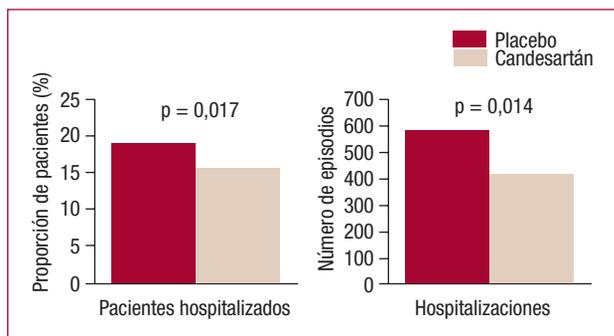
El tratamiento con candesartán de este grupo de pacientes se acompañó de una reducción de los componentes del objetivo primario (muerte cardiovascular u hospitalización por IC) en el límite de la significación estadística; el 22% de los pacientes tratados con candesartán presentó durante el seguimiento alguno de los episodios incluidos en este objetivo frente al 24,3% del grupo placebo (fig. 2). Aunque no se observaron diferencias en las muertes de origen cardiovascular entre ambas modalidades de tratamiento, el ARA-II redujo de forma significativa los episodios de hospitalización por IC, tanto el número total de pacientes hospitalizados como el total de hospitalizaciones (fig. 3). Merece destacarse que la combinación de los componentes del objetivo primario, infarto de miocardio e ictus fueron significativamente menos frecuentes en el grupo tratado con cande-



**Fig. 2.** Estudio CHARM Preservado. Objetivo primario (muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardiaca). Tomada de Yusuf et al<sup>11</sup>.  
HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.



**Fig. 4.** Riesgo de nueva diabetes durante el seguimiento del estudio CHARM Preservado.



**Fig. 3.** Riesgo de hospitalizaciones durante el seguimiento del estudio CHARM Preservado. Tomada de Yusuf et al<sup>11</sup>.

sartán. En este grupo de pacientes el tratamiento con este fármaco se acompañó de una significativa reducción de los casos nuevos de diabetes mellitus durante el seguimiento (fig. 4) y del desarrollo de fibrilación auricular<sup>11,17</sup>. La prevención de la diabetes mellitus tiene especial relevancia en pacientes con IC, ya que su presencia incrementa de forma significativa la mortalidad, tanto en el grupo de pacientes con función sistólica normal como deprimida<sup>18</sup>.

Análisis recientes de la base de datos del estudio CHARM nos han aportado información complementaria sobre la acción de candesartán en pacientes con IC. El tratamiento con este ARA-II mejora de forma significativa la clase funcional de los pacientes, la magnitud del beneficio es similar a la lograda con otros tratamientos de probada eficacia en la IC cuando se emplean en asociación<sup>19</sup>.

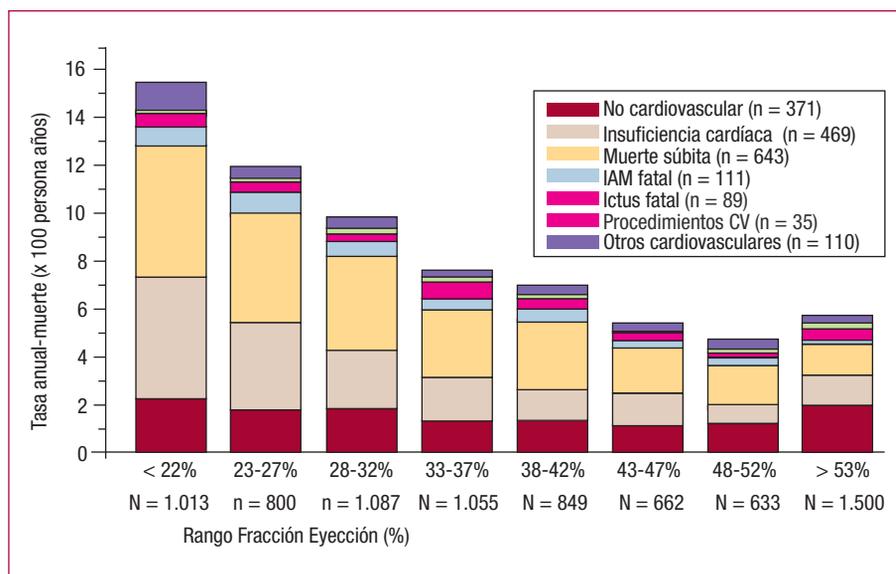
La muerte súbita y la debida a fallo cardiaco refractario al tratamiento son las principales causas de muerte en pacientes con IC, en particular con función sistólica deprimida. Los determinantes de la mortalidad en el grupo de pacientes con función sistólica normal es un área muy poco estudiada; es posible que las causas sean más heterogéneas debido a la estrecha relación de este patrón de IC con la HTA. En el estudio CHARM el can-

desartán redujo de forma significativa tanto la muerte súbita como la muerte por IC refractaria, aunque esa reducción fue más marcada en el grupo de pacientes con disfunción sistólica. El peso de la muerte de origen no cardiovascular fue proporcionalmente mayor en los pacientes con función sistólica normal; este hallazgo refuerza la idea de que una proporción de pacientes incluidos en CHARM Preservado pudieran no sufrir IC (fig. 5)<sup>20</sup>.

Los resultados del estudio CHARM Preservado indican que el candesartán debe considerarse como una alternativa terapéutica en pacientes con IC y función sistólica normal, afección directamente relacionada con la HTA en un gran número de casos.

### Reflexiones sobre el estudio CHARM Preservado

Al tratarse del primer ensayo clínico que analiza el impacto clínico y pronóstico en una afección de gran relevancia clínica, estamos obligados a reflexionar sobre sus resultados. Aunque en principio podría sorprendernos que el candesartán no haya logrado reducir la mortalidad de este grupo de pacientes, en especial si tenemos en cuenta que se trata de un eficaz antihipertensivo que además ejerce acciones favorables sobre la estructura y función cardiovascular, las características de los pacientes incluidos en el estudio podrían desempeñar cierto papel. La mortalidad durante el seguimiento de los pacientes incluidos en CHARM Preservado fue muy baja (menor del 4% por año de seguimiento), mucho menor que la observada en los grupos con función deprimida y significativamente menor a la reportada en publicaciones que analizan este tema<sup>3,4,14-16</sup>. Los criterios de inclusión de los pacientes que no requerían un ingreso hospitalario previo por IC pudieron permitir la participación en el estudio de sujetos sin IC ya que éste es un diagnóstico difícil en el medio ambulatorio. Es probable que con una selección más estricta de pacientes que reflejen mejor la realidad clínica de la IC con función sistólica normal el tratamiento con candesartán podría ha-



**Fig. 5.** Causas de muerte en relación con la fracción de eyección (FE) en el Programa CHARM. CV: cardiovasculares; IAM: infarto agudo de miocardio.

ber logrado reducir de forma significativa la mortalidad, ya que de forma habitual en medicina cardiovascular a mayor riesgo mayor beneficio de una determinada intervención terapéutica. Por otro lado, el favorable impacto de candesartán sobre las hospitalizaciones es de especial relevancia clínica ya que éstas constituyen el principal determinante del gasto sanitario en esta afección y se asocian a peor calidad de vida de los pacientes.

## ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA EN PACIENTES CON IC CONGESTIVA CON FUNCIÓN SISTÓLICA CONSERVADA CON ARA-II

Esta afección constituye una de las áreas de mayor esfuerzo investigador de la medicina cardiovascular<sup>3</sup>. En la actualidad se encuentran en marcha diversos ensayos clínicos que nos ayudarán a precisar el tratamiento más apropiado para este grupo de pacientes. Teniendo en cuenta que la mayoría de estos pacientes son hipertensos de edad avanzada con mal control de la PA sistólica, estos ensayos son, en cierta medida, una ampliación de los estudios de HTA.

El estudio Hong-Kong Diastolic Heart Failure incluyó a 1.000 pacientes con síntomas y signos típicos de IC, presencia de congestión pulmonar radiológica, FEVI > 45%, tratados con diuréticos durante más de 14 días. Se llevó a cabo una triple aleatorización (diuréticos; diuréticos más ramipril y diuréticos más irbesartán). Se plantea un seguimiento entre 6 y 12 meses; los objetivos del estudio son la combinación de mortalidad u hospitalización por IC, una prueba de calidad de vida y prueba de caminar durante 6 min. El reducido tamaño de la muestra dificultará la obtención de conclusiones definitivas.

El estudio I-PRESERVE incluye a pacientes de más de 60 años con FEVI  $\geq$  45% con una de las siguientes características:

1. Encontrarse en clase funcional II-IV de la NYHA y haber estado hospitalizado por insuficiencia cardíaca en los últimos 6 meses.

2. Encontrarse en clase funcional III-IV de la NYHA y mostrar una de las siguientes alteraciones: signos de congestión pulmonar en la radiología de tórax o signos electrocardiográficos de HVI o bloqueo de rama izquierda, o signos ecocardiográficos de HVI o dilatación auricular izquierda. Está prevista la inclusión de 3.600 pacientes que se aleatorizarán a placebo o irbesartán con una limitación para el empleo combinado de IECA (se permite que, como máximo, un tercio de los pacientes de cada grupo de tratamiento pueda recibir IECA). La combinación de mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca constituye el objetivo primario del estudio (se prevé que el estudio finalice al alcanzarse 1.440 episodios de los componentes del objetivo primario). Se planteó un seguimiento medio de 3 años y mínimo de 2 años.

Los resultados de estos estudios complementarán la información obtenida en el CHARM Preservado y ayudarán a precisar el papel de los ARA-II en la estrategia terapéutica de este importante grupo de pacientes. Teniendo en cuenta la estrecha relación entre la HTA, el envejecimiento y la IC con función sistólica normal, la información disponible en la actualidad con candesartán indica que este compuesto debe considerarse al plantear la terapia antihipertensiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Davis RC, Hobbs FDR, Lip GYH. ABC of Heart Failure. History and epidemiology. *BMJ*. 2000;320:39-42.
2. Remme WJ, McMurray JJ, Rauch B, Zannard F, Keukelaar K, Cohen-Solal A, et al. Public awareness of heart failure in Europe: first results from SHAPE. *Eur Heart J*. 2005;26:2413-21.

3. Hogg K, Swedberg K, McMurray JJ. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:317-27.
4. Varela A, Grigorian L, Barge E, Bassante P, Gil M, González-Juanatey JR. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction. *Heart*. 2005;91:489-94.
5. González A, López B, Díez J. New directions in the assessment and treatment of hypertensive heart disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:428-34.
6. Grigorian L, Varela A, Virgos A, Rigueiro P, García JM, González-Juanatey JR. Evolución a largo plazo de la prescripción de fármacos en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca congestiva. Influencia del patrón de disfunción. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:381-8.
7. Grigorian L, González-Juanatey JR, Varela A, García JM, Virgos A. The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year following discharge: evolution over a 10-year period. *Eur Heart J*. 2005;26:2251-8.
8. 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.
9. Ghali JK, Kadakia S, Bhatt A, Cooper R, Liao Y. Survival of heart failure patients with preserved versus impaired systolic function: the prognostic implication of blood pressure. *Am Heart J*. 1992;123:993-7.
10. Varela A, González-Juanatey JR, Basante P, Trillo R, García-Seara J, Martínez-Sande JL, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalised in patients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *Heart*. 2002;88:249-54.
11. 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.
12. Warner JG Jr, Metzger DC, Kitzman DW, Wesley DJ, Little WC. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1567-72.
13. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, et al. Effects of candesartan on cardiac sympathetic nerve activity in patients with congestive heart failure and preserved left ventricular left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:661-7.
14. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, 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.
15. McMurray JJ, 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-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767-71.
16. Granger CB, McMurray JJ, 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.
17. Swedberg K, Pfeffer M, Cohen-Solal A, Ducharme A, Granger C, Michelson E, et al. Prevention of atrial fibrillation in symptomatic chronic heart failure by candesartan: results from the CHARM study (abst.). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Suppl A:222A.
18. Varela A, Grigorian L, Barge E, Mazon P, Rigueiro P, González-Juanatey JR. Influence of diabetes on the survival of patients hospitalized with heart failure: A 12-year study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:859-64.
19. O'Meara E, Salomon S, McMurray J, Pfeffer M, Yusuf S, Michelson E, et al. Effect of candesartan on New York Association functional class. Results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2004;25:1920-6.
20. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJ, et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2005;110:2180-3.