

estructurales) y el tono vasoconstrictor ejercido por la musculatura lisa vascular (determinantes funcionales). Es posible que el incremento de la presión de pulso y la distensión mecánica durante la práctica de ejercicio físico favorezca el estiramiento de las fibras colágenas, con el consiguiente aumento de la complianza arterial. Por otra parte, dicha complianza puede verse modificada a corto plazo a través de la modulación del tono simpático adrenérgico sobre la célula muscular lisa de la pared vascular. La práctica regular de ejercicio podría aumentar la complianza arterial mediante la reducción de la influencia supresora crónica del sistema simpático, bien de forma directa o por aumento del efecto de inhibición simpática del óxido nítrico.

J Segura

Efectos de losartán frente a captopril sobre la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática: estudio ELITE II

El estudio ELITE mostró una asociación entre la administración de un antagonista de los receptores de angiotensina II, el losartán y un inesperado efecto beneficioso en la supervivencia de pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca en comparación con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (captopril). El objetivo del estudio ELITE II era confirmar la superioridad de losartán frente a captopril en la supervivencia de los pacientes y en su tolerabilidad.

Se diseñó un ensayo doble ciego, aleatorizado, que incluía 3.152 pacientes, con una edad igual o superior a 60 años, con una insuficiencia cardíaca grado II-IV (NYHA) y una fracción de eyeción igual o inferior al 40 %. Tras estratificar en función del uso de betabloqueantes, los pacientes recibieron losartán 50 mg/día ($n=1.578$), o captopril 50 mg tres veces al día ($n=1.574$). Las variables analizadas fueron la mortalidad de cualquier causa, la muerte súbita y la parada cardíaca con resucitación.

El seguimiento medio fue de 555 días. No se observaron diferencias en la mortalidad de cualquier causa (tasa media de mortalidad anual: 11,7 % frente al 10,4 %), muerte súbita o parada cardíaca (9,0 % frente al 7,3 %) entre ambos grupos de tratamiento (riesgo relativo 1,13, con un intervalo de confianza al 95 % [IC95] de 0,95-1,35, $p=0,16$, y 1,25 con un IC95 de 0,98-1,60, $p=0,08$). Los pacientes tra-

tados con losartán presentaron una menor incidencia de abandono del tratamiento por la aparición de efectos secundarios (9,7 % frente al 14,7 %, $p<0,001$), destacando la tos (0,3 % frente al 2,7 %).

En conclusión, losartán no mostró superioridad frente a captopril en la mejora de la supervivencia de pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca, pero fue mejor tolerado.

Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiagarajan B, 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; 355:1.582-1.587.

Comentario

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA), unidos a diuréticos y digoxina, constituyen el tratamiento habitual de los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. A pesar de los conocidos beneficios de los IECA, estos fármacos no se prescriben en todos estos pacientes para evitar la aparición de efectos secundarios. Los beneficios aportados por los IECA se atribuyen al bloqueo de la producción de angiotensina II, aunque de forma paralela se genera un aumento de bradiquinina. Se ha descrito que dicha bradiquinina contribuye claramente en la aparición de los efectos secundarios de los IECA.

La aparición de fármacos como los antagonistas de los receptores de angiotensina II, que bloquean selectivamente el receptor AT₁ sin aumentar los niveles de bradiquinina favorece teóricamente la obtención de los efectos beneficiosos de los IECA sin sus efectos secundarios. Con el bloqueo directo de los receptores AT₁, los antagonistas de los receptores de angiotensina II bloquean los efectos de dicha sustancia, independiente de su vía de generación, tanto mediada por la enzima de conversión de la angiotensina II como por otras vías independientes de dicha enzima, y permiten la unión de la angiotensina II a sus receptores AT₂, unión que parece poseer efectos beneficiosos, como la prevención del remodelado ventricular asociado a la progresión de la insuficiencia cardíaca. En este estudio, losartán no mostró ser superior a captopril en la mejora de la supervivencia de pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica, a diferencia de lo observado en el estudio ELITE. Por otra parte, los resultados confirman la superior tolerancia de losartán, también comunicada en el estudio previo, con una tasa significativamente menor de discontinuación de tratamiento como consecuencia de la aparición de efectos secundarios.

Los resultados de este estudio no deben ser extrapolados a otras poblaciones como pacientes que han sufrido un infarto de miocardio ni a otros antagonistas de los receptores de angiotensina. En vistas de estos resultados y de ensayos controlados con placebo como el CONSENSUS y el SOLVD, que mostraban los beneficiosos efectos de la administración de IECA sobre la morbilidad y mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca, los autores del trabajo recomiendan la prescripción de IECA en estos pacientes, pudiendo utilizar los antagonistas de los receptores de angiotensina en aquellos pacientes que no toleren los IECA.

J Segura

Lípidos plasmáticos y riesgo de desarrollar disfunción renal

El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre los lípidos plasmáticos y una elevación de las cifras de creatinina de 0,4 mg/dl o más en una población de 12.728 sujetos participantes en el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*), con unos valores basales de creatinina inferiores a 2,0 mg/dl en varones y a 1,8 mg/dl en mujeres.

Durante un tiempo medio de 2,9 años, 191 sujetos presentaron una elevación de creatinina, lo que supone una incidencia de 5,1 por sujeto-años. Los individuos con los niveles basales más elevados de triglicéridos y menores cifras de lipoproteínas HDL y colesterol HDL-2 presentaban un aumento del riesgo de incrementar sus cifras de creatinina, tras realizar el correspondiente ajuste para raza, sexo, edad al inicio del seguimiento, diabetes, creatinina plasmática, presión arterial sistólica y uso de medición antihipertensiva. El riesgo relativo de los pacientes incluidos en el cuartil más elevado de triglicéridos era de 1,65 (intervalo de confianza al 95%, 1,1-2,5, $p=0,01$) y para el cuartil más elevado de HDL era de 0,47 (0,3-0,8, $p=0,003$) en comparación con los individuos del cuartil más bajo. Estas asociaciones eran significativas en sujetos con cifras normales de creatinina (definidas como < 1,4 mg/dl en varones y < 1,2 mg/dl en mujeres), en sujetos diabéticos y no diabéticos. El efecto de una cifra elevada de triglicéridos era independiente de la glucosa plasmática.

En conclusión, la presencia de cifras elevadas de triglicéridos y bajos niveles de colesterol HDL predicen un aumento del riesgo de disfunción renal.

Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. *Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. Kidney Int 2000; 58:293-301.

Comentario

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que la hipertensión arterial y la dislipidemia son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La hipertensión arterial se ha descrito como un agente negativo sobre el riñón y se asocia muy directamente con el inicio de la enfermedad renal y con la progresión hacia la insuficiencia renal terminal. Recientemente se ha sugerido que la dislipidemia puede contribuir a acelerar el desarrollo de insuficiencia renal. Existen bastantes datos de estudios con animales sobre una relación causal entre los niveles de lípidos y el desarrollo de lesión glomerular que lleva a la glomeruloesclerosis. Hasta la fecha la mayoría de los estudios prospectivos sobre lípidos y disfunción renal se han centrado en la progresión de la insuficiencia renal ya establecida más que en el inicio de la lesión renal. Por tanto son escasos los datos sobre la relación entre los niveles de lípidos plasmáticos y el deterioro de función renal en sujetos con función renal normal al inicio del seguimiento.

Este es el primer estudio que analiza dicha relación, mostrando que los niveles plasmáticos de lipoproteínas HDL, colesterol HDL-2 y triglicéridos son factores predictores de riesgo de una elevación de la creatinina sérica.

Los mecanismos fisiopatológicos responsables de la lesión renal secundaria a la hipercolesterolemia son poco conocidos, aunque existen datos experimentales que apoyan la hipótesis de un mecanismo común en los procesos de glomeruloesclerosis y aterosclerosis. Las células glomerulares mesangiales y las células de músculo liso vascular presentan una serie de similitudes en su origen anatómico y en sus propiedades funcionales que podrían condicionar una respuesta similar en dichos procesos de glomeruloesclerosis y aterosclerosis. Diversos estudios han mostrado que la lesión renal en modelos de hiperlipidemia cursa con depósitos de lípidos en el glomérulo y con la aparición de células espumosas. Además, la ingesta de una dieta rica en colesterol se relacionaba con el inicio de disfunción renal y la administración de fármacos hipolipidemiantes se acompañaba de una reducción de la lesión renal.

Varios estudios prospectivos en humanos han mostrado la asociación entre dislipidemia y progresión de la enfermedad renal en pacientes con nefropatía establecida. Es posible que la deslipidemia, al igual que la hipertensión arterial, acelere la progresión de la enfermedad renal y que la enfermedad renal favorezca la dislipidemia. Un seguimiento a más largo plazo puede aclarar esta duda al analizar la presencia de enfermedades subclínicas asociadas.