

ción única al día, y aunque los estudios de eficacia demuestran una acción hipolipemiente dependiente de la dosis, la dosis habitual recomendada es de 10 mg/día. En monoterapia, la concentración de cLDL se reduce en torno al 18%, por lo que este fármaco puede ser una alternativa en sujetos con hipercolesterolemias ligeras, especialmente si las estatinas son mal toleradas<sup>4</sup>.

Sin embargo, como podría deducirse por su mecanismo de acción, Gagné et al<sup>5</sup> demuestran en el presente trabajo que ezetimibe asociado a cualquier estatina consigue reducciones adicionales del 25% en la concentración de cLDL a las obtenidas con la estatina sola, junto con una reducción del 14% en la concentración de triglicéridos, aunque el mecanismo de esta reducción no está bien aclarado. Gracias a la combinación de estatinas y ezetimibe, la mayoría de los sujetos (71,5%) lograron su objetivo terapéutico frente a un porcentaje pequeño (18,9%) de los pacientes que recibían estatinas solas. El ezetimibe fue bien tolerado, con abandonos del tratamiento semejantes al grupo placebo, sin casos de rabdomiólisis y con elevaciones reversibles de enzimas hepáticas en el 1% de los sujetos (4 de 379 personas).

Dado que con las estatinas se puede reducir la concentración de cLDL entre un 30 y un 50%, del presente estudio se deduce que si se asocian a ezetimibe se pueden lograr reducciones de alrededor del 50-75% de forma segura y alcanzar objetivos terapéuticos en los pacientes que no lo consiguen con estatinas solas, como ocurre en los pacientes con hipercolesterolemias graves, por ejemplo aquellos con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Además, la asociación de las estatinas y el ezetimibe puede tener otras ventajas adicionales, como la posibilidad de utilizar dosis bajas de estatinas con la reducción consiguiente de efectos secundarios y costes de fármaco; la prevención de la acumulación en sangre de sitosterol y otros esteroides vegetales inducidos por el uso prolongado de estatinas<sup>6</sup>, y el tratamiento más específico de la hipercolesterolemia de los sujetos en los que un aumento de la absorción de colesterol es su principal mecanismo de producción.

El presente trabajo tiene, a mi juicio, varias limitaciones. En primer lugar, su duración (8 semanas) y el número de sujetos del estudio 769 no permiten prever su eficacia y seguridad a largo plazo. Harán falta más estudios y de mayor duración para confirmar estos prometedores estudios iniciales. En segundo lugar, mucho se ha especulado acerca de los efectos pleiotrópicos de las estatinas para explicar sus buenos resultados en los diferentes ensayos clínicos. Por tanto, no es seguro que una misma reducción en la concentración de cLDL obtenida con una dosis baja de estatinas asociadas con otro fármaco tenga el mismo resultado clínico. Harán falta, sin duda, estudios clínicos cuyos objetivos primarios sean episodios clínicos, para poder afirmar la superioridad de la asociación.

En resumen, el presente trabajo demuestra la eficacia y la seguridad del uso combinado de estatinas y ezetimibe, lo que puede suponer que muchos más sujetos alcancen las concentraciones óptimas de cLDL que actualmente se les indican.

**Fernando Civeira Murillo**

## Bibliografía

1. MRC/BHF. Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486-97.
3. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943-8.
4. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092-7.
5. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.
6. Miettinen TA, Gylling H, Lindholm N, Miettinen TE, Rajaratnam RA, Relas H. Serum noncholesterol sterols during inhibition of cholesterol synthesis by statins. *J Lab Clin Med* 2003;141:131-7.

## **Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke**

Los valores pretratamiento de la metaloproteinasa de matriz 9 son predictores de las complicaciones hemorrágicas intracraneales en el infarto cerebral humano

**J. Montaner, C.A. Molina, J. Monasterio, S. Abilleira, J.F. Arenillas, M. Ribó, M. Quintana y J. Álvarez-Sabín**

*Circulation* 2003;107:598-603

**Antecedentes.** La expresión de las metaloproteinasas de matriz (MMP) está relacionada con la rotura de la barrera hematoencefálica después de la isquemia cerebral. Además, los inhibidores de MMP reducen la transformación hemorrágica (TH) tras isquemia embólica en animales tratados con el activador tisular del plasminógeno (t-PA). Se han intentado correlacionar los valores plasmáticos de MMP con la aparición de complicaciones por hemorragia intracraneal en pacientes con infarto cerebral tratados con t-PA.

**Métodos y resultados.** Se llevaron a cabo determinaciones seriadas (ELISA, ng/ml) de MMP-2 y MMP-9 en 41 infartos que implicaban el territorio de la arteria cerebral media, en pacientes que recibieron t-PA dentro de las 3 h siguientes a la manifestación del infarto. Las muestras sanguíneas se obtuvieron en condiciones basa-

les (pretratamiento) y a las 12 y 24 h tras el inicio de los síntomas. Los procesos hemorrágicos se clasificaron según criterios determinados por tomografía computarizada (TC) (infartos hemorrágicos petequiales [IH, de 1 a 2] y hemorragias parenquimatosas amplias [HP, de 1 a 2]). El barrido por TC cerebral se obtuvo a las 48 h, o bien cuando apareció el empeoramiento neurológico. La TH se presentó en el 36,5% de los pacientes (en el 24,4% IH y en el 12,1% HP). Los valores de MMP-2 no se relacionaron con ninguno de los subtipos de TH. Los mayores niveles de MMP-9 en condiciones basales (rango normal < 97 ng/ml) correspondieron a pacientes que posteriormente desarrollaron una HP (con HP:  $270,2 \pm 87,8$ ; sin HP:  $126,3 \pm 127,5$ ; IH:  $94,6 \pm 88,7$ ;  $p = 0,047$ ). Se encontró una respuesta gradual entre los valores basales medios de MMP-9 y el grado hemorrágico (IH-1 = 34,4; IH-2: 111,0; HP-1: 202,5; HP-2: 337,8). Los valores basales de MMP-9 fueron el predictor de aparición de HP más potente en un modelo de regresión logística múltiple (*odds ratio* [OR]: 0,92; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,31-70,26;  $p = 0,025$ ).

**Conclusiones.** Los valores basales de MMP-9 predicen la aparición de HP tras el tratamiento con t-PA. En consecuencia, se sugiere que la determinación de MMP puede incrementar el perfil de seguridad de la trombólisis y, en el futuro, fármacos anti-MMP podrían combinarse con t-PA para prevenir las complicaciones hemorrágicas.

## COMENTARIO

La complicación o transformación hemorrágica (TH) es un proceso patológico que con frecuencia ocurre tras un episodio isquémico cerebral. Factores como la hipertensión, la edad avanzada, la gravedad del infarto cerebral y la presencia de manifestaciones isquémicas tempranas se han asociado con la existencia de TH. Hasta ahora, sin embargo, el mayor riesgo de sufrir una TH se había atribuido a la terapia trombolítica con el t-PA<sup>1</sup>. El hecho de que, a pesar de sus efectos colaterales, estudios clínicos como el NINDS (Instituto Nacional de Alteraciones Neurológicas) y el ECASS (Grupo de Cooperación Europeo para el Estudio del Infarto Cerebral Agudo) remarquen la eficacia del t-PA en el tratamiento del infarto cerebral agudo<sup>2,3</sup>, hace que sea de una gran relevancia llegar al mejor conocimiento de los mecanismos que relacionan la terapia trombolítica con los procesos hemorrágicos en el infarto cerebral, así como identificar marcadores plasmáticos que permitan reconocer en una fase temprana el riesgo de TH durante el tratamiento con t-PA.

La pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica parece ser la causa principal de hemorragia y de edema tras un proceso local de isquemia cerebral. En el mantenimiento de la barrera hematoencefálica desempeñan un papel esencial la capa de células endoteliales, estrechamente

unidas por conexiones intercelulares, así como la lámina basal constituida por proteínas de la matriz extracelular como colágeno (tipo IV), laminina y fibronectina.

Durante los últimos años, diferentes estudios en modelos experimentales en animales han atribuido a las MMP de la matriz extracelular, especialmente la MMP-2 y la MMP-9, un papel clave en la degradación enzimática de proteínas que constituyen la lámina basal<sup>4</sup>. Así, la inyección de MMP-2 directamente en el cerebro de la rata produce la rotura de la barrera hematoencefálica e induce un incremento en la expresión de MMP-9<sup>5</sup>. Se ha descrito, también, que tras la inducción embólica de isquemia cerebral tanto en ratas como en conejos se estimula la expresión de MMP-9 y que este efecto se halla potenciado por la administración de t-PA<sup>6-8</sup>. Más específicamente, el trabajo de Heo et al en primates no humanoides asocia la MMP-9 con la TH tras un proceso local de isquemia cerebral<sup>9</sup>. Por otra parte, intervenciones farmacológicas en las MMP, como el uso de inhibidores (p. ej., BB-94) o anticuerpos neutralizantes de las MMP, reducen el grado de edema y hemorragia en modelos de infarto cerebral<sup>7,8</sup>.

De lo descrito en los diferentes trabajos experimentales se desprende que las MMP pueden ser una atractiva diana diagnóstica y terapéutica en el intento de prevenir hemorragias intracerebrales asociadas al tratamiento con t-PA. Hasta ahora, sin embargo, no existen suficientes evidencias clínicas que den soporte a los resultados experimentales y a las consideraciones teóricas sugeridas. En este contexto, hay que destacar el trabajo de Montaner et al, que demuestra cómo en pacientes con infarto cerebral de origen cardioembólico hay una asociación entre el valor de MMP-9 en suero durante las primeras horas después de sufrir el proceso isquémico y la aparición de infarto hemorrágico tardío<sup>10</sup>. El estudio de Castellanos et al publicado en enero de 2003 en la revista *Stroke*<sup>11</sup> corrobora y extiende a un mayor colectivo de pacientes que presentan los diferentes subtipos de infarto cerebral agudo el papel predictivo de los valores de MMP-9 en el momento de la admisión, con relación al desarrollo de complicaciones hemorrágicas<sup>11</sup>. Además, en un trabajo más reciente, Montaner et al demuestran cómo la concentración plasmática de MMP-9 en el momento de la admisión es un valor predictivo en la aparición de hemorragias parenquimales en pacientes con infarto cerebral tratados con t-PA<sup>12</sup>. Son necesarios más estudios clínicos y experimentales para confirmar la importancia de la MMP-9 como marcador independiente de TH en el infarto cerebral. Sin embargo, la evidencia científica actual sugiere una vía prometedora que, en el futuro, podría facilitar la identificación de pacientes con alto riesgo de hemorragias sintomáticas, así como la utilización de estrategias terapéuticas que permitan ampliar la utilización de t-PA en el tratamiento del infarto cerebral.

**L. Badimon y T. Padró**

## Bibliografía

1. Patel SC, Mody A. Cerebral hemorrhagic complications of thrombolytic therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;42:217-33.

2. NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
3. ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995;274:1017-25.
4. Mum-Bryce S, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in cerebrovascular disease. *J Cerebral Blood Flow Metab* 1998;18:1163-72.
5. Rosenberg GA, Dencoff JE, McGuire PG, Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Injury-induced 92-kilodalton gelatinase and urokinase expression in rat brain. *Lab Invest* 1994;71:417-22.
6. Romanic AM, Raymond FW, Arleth AJ, Ohlstein EH, Barone FC. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats. *Stroke* 1998;29:1020-30.
7. Lapchak PA, Chapman DF, Zivin JA. Metalloproteinase inhibition reduces thrombolytic (tissue type plasminogen activator)-induced hemorrhage after thrombolytic stroke. *Stroke* 2000;31:3034-40.
8. Sumii T, Lo EH. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats. *Stroke* 2002;33:831-6.
9. Heo JH, Lucero J, Abumiya T, Koziol JA, Copeland BR, Del Zoppo GJ. Matrix metalloproteinases increase very early during experimental focal cerebral ischemia. *J Cereb Flow Metab* 1999;19:624-33.
10. Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Anglés A, Abilleira S, Arenillas J, et al. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. *Stroke* 2001;32:2762-7.
11. Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Lizasoain I, Castillo J, et al. Plasma metalloproteinase-9 predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:40-6.
12. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas J, Ribó M, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation* 2003;107:598-603.

## Spironolactone and its main metabolite canrenoic acid, block human ether-a-go-go-related gene channels

La espirolactona y su principal metabolito, el ácido canrenoico, bloquean los canales humanos relacionados con el gen éter-a-go-go

R. Caballero, I. Moreno, T. González, C. Arias, C. Valenzuela, E. Delpón y J. Tamargo

*Circulation* 2003;107:889-95

**Antecedentes.** Se ha demostrado que la espirolactona disminuye la dispersión del intervalo QT en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). En este estudio se han analizado los efectos de la espirolactona y de su metabolito, el ácido canrenoico (AC) sobre las corrientes generadas por los canales humanos relacionados con el éter-a-go-go (HERG).

**Métodos y resultados.** Las corrientes HERG generadas por células de ovario de hámster chino que expresan de

forma estable el gen *HERG* se registraron utilizando la técnica del parche de membrana en su configuración de "célula entera" (*whole-cell patch-clamp*). La espirolactona inhibió la corriente HERG de forma dependiente de la concentración ( $DI_{50} = 23,0 \pm 1,5 \mu\text{mol/l}$ ) y desplazó el punto medio de la curva de activación hacia potenciales más negativos ( $V_h = -13,1 \pm 3,4$  frente a  $-18,9 \pm 3,6$  mV;  $p < 0,05$ ) sin modificar la cinética de activación ni de desactivación. El bloqueo producido por la espirolactona ( $1 \mu\text{mol/l}$ ) aparece en el rango de potenciales de membrana en el que se produce la activación de los canales y, posteriormente, en potenciales más despolarizados, permanece constante y alcanza un  $24,7 \pm 3,8\%$  a  $+60$  mV ( $n = 6$ ;  $p < 0,05$ ). El AC, en concentraciones de  $1 \text{ nmol/l}$  desplazó el punto medio de la curva de activación hasta  $-19,9 \pm 1,8$  mV y aceleró el curso temporal de la activación del canal ( $\tau = 1.064 \pm 125$  frente a  $820 \pm 93$  ms;  $n = 11$ ;  $p < 0,01$ ). El test de la envoltura de las corrientes de cierre demostró que al inicio de la aplicación de pulsos despolarizantes hasta  $+40$  mV (25 ms) ya es manifiesto cierto grado de bloqueo ( $31,3 \pm 9,9\%$ ). El AC no modificó la dependencia de voltaje de la inactivación de los canales HERG ( $V_h = -60,8 \pm 5,6$  frente a  $-62,9 \pm 3,1$  mV;  $n = 6$ ;  $p > 0,05$ ) ni la cinética del proceso de reactivación en ninguno de los potenciales estudiados. Tanto la aldosterona como el AC bloquean la corriente nativa  $I_{K_r}$  registrada en miocitos ventriculares de cobaya. **Conclusiones.** A concentraciones alcanzadas tras la administración de dosis terapéuticas de espirolactona, el AC bloquea los canales HERG, uniéndose a los estados cerrado y abierto del canal HERG.

## COMENTARIO

La espirolactona es un antagonista de los receptores de aldosterona utilizado en el tratamiento de la hipertensión, la ICC y la ascitis cirrótica. En el estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) se demostró que la inclusión de espirolactona en el tratamiento de pacientes con ICC que estaban siendo tratados con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y un diurético del asa, mejoraba significativamente su supervivencia<sup>1</sup>. Posteriormente se demostró que en pacientes con ICC, la espirolactona disminuía la dispersión del intervalo QT del electrocardiograma (ECG)<sup>2</sup>. El intervalo QT del ECG es una medida de la duración de la repolarización de los potenciales de acción ventriculares. En condiciones fisiológicas existe una variación entre las diversas derivaciones del ECG en la duración del intervalo QT, lo que, a su vez, es un índice de la heterogeneidad de la duración del proceso de repolarización cardíaca. Diversas situaciones patológicas, como la fibrosis, la hipertrofia, la hipertensión o la ICC, cursan con un aumento de la dispersión del QT. Hoy día se sabe que el aumento de la dispersión es un factor de riesgo de muerte súbita cardíaca por arritmias, y su aumento se ha asociado con el incremento de la mortalidad. La disminución de la dispersión del intervalo QT producido por la espirolactona se había atribuido empíricamente al antagonismo de los efectos