

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 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 ± 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 supervivencia¹. Posteriormente se demostró que en pacientes con ICC, la espirolactona disminuía la dispersión del intervalo QT del electrocardiograma (ECG)². 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

proarrítmicos de la aldosterona en su receptor³. Sin embargo, en un estudio anterior se demostró que la espironolactona en preparaciones cardíacas aisladas prolongaba la repolarización y la refractariedad sin que se determinara el mecanismo responsable de este efecto, que no estaba mediado por el antagonismo del receptor de aldosterona⁴.

La repolarización de los potenciales de acción ventriculares humanos se debe a la salida de K^+ a través de diversos canales. De todos ellos, la activación de los canales HERG es la que desempeña un papel determinante en la repolarización. De hecho, los canales HERG son la diana terapéutica de muchos de los nuevos fármacos antiarrítmicos. Por desgracia, a su vez, la disminución excesiva de la corriente rectificadora tardía (I_{Kr}) generada por la activación de los canales HERG es potencialmente arritmogénica y la causa de las arritmias ventriculares graves asociadas a los síndromes de QT largo congénito y adquirido. Con estos antecedentes, este grupo español se propuso estudiar los efectos de la espironolactona y de su principal metabolito, el AC (al que se atribuyen buena parte de los efectos terapéuticos de la espironolactona) sobre los canales HERG clonados de tejido cardíaco humano y expresados en una línea celular que carecía de receptores de aldosterona. Los resultados obtenidos demuestran que la espironolactona y el AC, en concentraciones alcanzadas tras la administración de dosis terapéuticas bloqueaban los canales HERG,

efectos que deberían producir una prolongación de la repolarización cardíaca. Más aún, a diferencia de todos los fármacos que habían sido estudiados hasta la fecha, los protocolos experimentales utilizados permitieron discriminar que el AC se unía con gran afinidad al estado cerrado del canal HERG. En el futuro serán necesarios estudios encaminados a demostrar si la prolongación de la repolarización tiene relevancia en la clínica o es mitigada por la hiperpotasemia que produce la espironolactona, así como las implicaciones (efectos antiarrítmicos/proarrítmicos) que origina.

M.T. Tejerina

Bibliografía

1. Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
2. Yee K-M, Pringle S, Struthers AD. Circadian variation in the effects of aldosterone blockade on heart rate variability and QT dispersion in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1800-7.
3. Struthers A. Two new culprits in cardiovascular disease: QT dispersion and aldosterone. *J Hum Hypertens* 1995;9:659-61.
4. Coraboeuf E, Deroubaix E. Effect of a spironolactone derivative, sodium canrenoate, on mechanical and electrical activities of isolated rat myocardium. *J Pharmacol Exp Ther* 1974;191:128-38.