

# Eplerenona en la disfunción cardiorenal y bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona

José Carlos Rodríguez-Pérez<sup>a</sup>, Celia Plaza-Toledano<sup>a</sup> y Antonio García-Quintana<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Nefrología. Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España. <sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España.

## Resumen

La aldosterona produce retención de Na<sup>+</sup> y agua y pérdida de K<sup>+</sup>, además de importantes acciones independientes sobre el epitelio. El uso de bloqueadores de los receptores mineralocorticoides reduce el daño que la aldosterona produce en sujetos con disfunción cardiorenal. La eplerenona, un nuevo antagonista específico de los receptores mineralocorticoides ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda tras infarto de miocardio. En esta breve revisión analizamos los efectos de la aldosterona, el bloqueo de los receptores mineralocorticoides y la molécula eplerenona, sus acciones a diferentes niveles y efectos secundarios.

**Palabras clave:** Eplerenona. Aldosterona. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Hipertensión arterial.

## EPLERENONE IN CARDIO-RENAL DYSFUNCTION AND RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM BLOCKADE

### Abstract

Aldosterone produces retention of Na<sup>+</sup> and water and loss of K<sup>+</sup>, as well as substantial independent effects on epi-

Correspondencia: Dr. J.C. Rodríguez-Pérez.  
Unidad de Investigación-Nefrología.  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.  
Barranco de la Ballena, s/n.  
35010 Las Palmas de Gran Canaria. España.  
Correo electrónico: jrodperd@gobiernodecanarias.org

Recibido el 8-10-2007; aceptado para su publicación el 17-10-2007.

thelia. The use of mineralocorticoid receptor blockers reduces the damage produced by aldosterone in patients with cardio-renal dysfunction. Eplerenone, a novel and specific antagonist of mineralocorticoid receptors, has been approved for the treatment of patients with left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction. In this brief review, we analyze the effects of aldosterone, mineralocorticoid receptor blockade, and the molecule eplerenone, as well as the actions of this drug at different levels and its adverse effects.

**Key words:** Eplerenone. Aldosterone. Renin-angiotensin-aldosterone system. Hypertension.

## Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo mayor para la enfermedad cardiorenal, que afecta a aproximadamente un 40 % de la población en España<sup>1</sup>. Aunque la mayoría de los estudios muestran que la aparición y el desarrollo de los eventos vasculares pueden reducirse con el control de la HTA<sup>2,3</sup>, solamente el 25-30 % de los pacientes hipertensos tienen su presión arterial (PA) adecuadamente controlada<sup>4</sup>.

La patogenia de la HTA es múltiple y como tal la dificultad de su control con monoterapia dependerá del agente terapéutico utilizado, que es efectivo en alre-

dedor del 30 % de los pacientes. Esta escasa eficacia puede resultar además del efecto compensador de otros mecanismos homeostáticos para mantener los valores de PA<sup>5</sup>. Uno de los mecanismos fisiopatológicos más importantes en relación con el desarrollo y la progresión de la HTA es el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La aldosterona, de forma independiente, promueve la retención de sodio y la pérdida renal de potasio y magnesio, arritmias ventriculares en humanos y, como se ha demostrado en diversos modelos experimentales, fibrosis vascular y cardíaca, así como necrosis vascular<sup>6,7</sup>. Estos efectos están mediados por la acción de la aldosterona en los receptores mineralocorticoides en cerebro, riñón, corazón y vasculatura<sup>8</sup>. La mayoría de los agentes antihipertensivos, como los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) tienen al SRAA como su diana de acción. Sin embargo, a pesar de su utilización, algunos péptidos del SRAA, como la aldosterona, se siguen produciendo y actuando debido a la formación de angiotensina II (Ang II) por vías alternativas y a la formación de aldosterona por rutas no SRAA, lo que se denomina “fenómeno de escape de la aldosterona”<sup>7</sup>.

Presentamos aquí las características de un nuevo fármaco bloqueador selectivo de los receptores mineralocorticoides, la eplerenona.

## Síntesis y secreción de la aldosterona

Clásicamente se ha considerado a la aldosterona como el último efector del SRAA, principal mineralocorticoide endógeno que, al actuar sobre el tejido epitelial del riñón y el colon, controlaba el metabolismo hidroelectrolítico. Sin embargo, hemos ido conociendo su mecanismo de acción en estos años y muchos de sus efectos en el sistema cardiovascular son independientes de la Ang II<sup>9</sup>. Esto nos hace re-

cordar que en el caso de los pacientes con hiperaldosteronismo primario, que desarrollan disfunción endotelial, HTA, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), proteinuria y retinopatía, además de mayor frecuencia de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares, así como muerte, los valores de Ang II son muy bajos<sup>10</sup>.

La glándula suprarrenal es un órgano endocrino que secreta una serie de hormonas de importante acción fisiológica y en la que se aprecian 3 capas diferentes (cápsula, corteza y médula). En la corteza de la glándula suprarrenal se sintetizan 3 tipos de esteroides: esteroides sexuales (andrógenos y estrógenos) en la zona reticular; glucocorticoides en la zona fascicular, que regulan el metabolismo de la glucosa, las grasas y proteínas. Dentro de este grupo destacan el cortisol, la corticosterona y la desoxicorticosterona y, por último, los mineralocorticoides en la zona glomerulosa, cuyo principal péptido es la aldosterona. Aunque inicialmente se pensaba que la síntesis de aldosterona se restringía a la zona glomerulosa, se ha demostrado su síntesis en otros tejidos, como corazón, cerebro, riñón y vasos sanguíneos, donde hay enzimas necesarias para su síntesis como receptores mineralocorticoides. Finalmente, en la médula se sintetizan la adrenalina y la noradrenalina.

El precursor de la aldosterona es el colesterol que se sintetiza en un 20 % en las propias células suprarrenales y el resto procede de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) circulantes captadas por receptores a través de procesos de endocitosis. La mayoría de las enzimas oxidasas que intervienen en la cadena desde el colesterol hasta la aldosterona son de la familia del citocromo P450: colesterol, pregnenolona, progesterona, 11-desoxicorticosterona, corticosterona y por último aldosterona.

La Ang II activa los receptores AT1, que están sobreexpresados en la zona glomerulosa, estimulan a la fosfolipasa C que, a su vez, hidroxila el fosfatidilinositol originando diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3). El IP3 interactúa con sus receptores es-

pecíficos y el DAG activa a la proteincinasa C (PKC), y ésta a su vez activa diferentes enzimas, como la CYP11B2, que convierte la corticosterona en aldosterona y, con ello, se aumenta la retención sódica, volemia y presión arterial<sup>11</sup>. Existen otros importantes estímulos para la secreción de aldosterona, como la concentración de K plasmático, un aumento de sólo 0,1 mEq/l produce hasta un aumento del 25 % en los valores de aldosterona en plasma<sup>12</sup>, acción independiente de la activación del SRAA. Otros estímulos son las dietas hiposódicas, el óxido nítrico, la endotelina 1, la noradrenalina, la vasopresina, la corticotropina, etc. Por el contrario, inhiben su secreción la heparina, los péptidos natriuréticos auriculares, etc. (fig. 1).

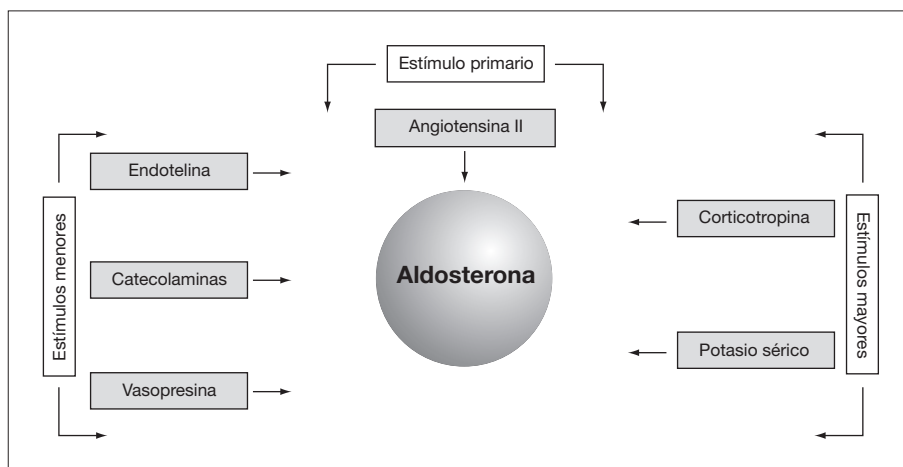
Debemos recordar que la secreción de aldosterona, aunque independiente de la corticotropina (ACTH), sigue un ritmo circadiano<sup>12</sup>.

## Mecanismos de acción de la aldosterona

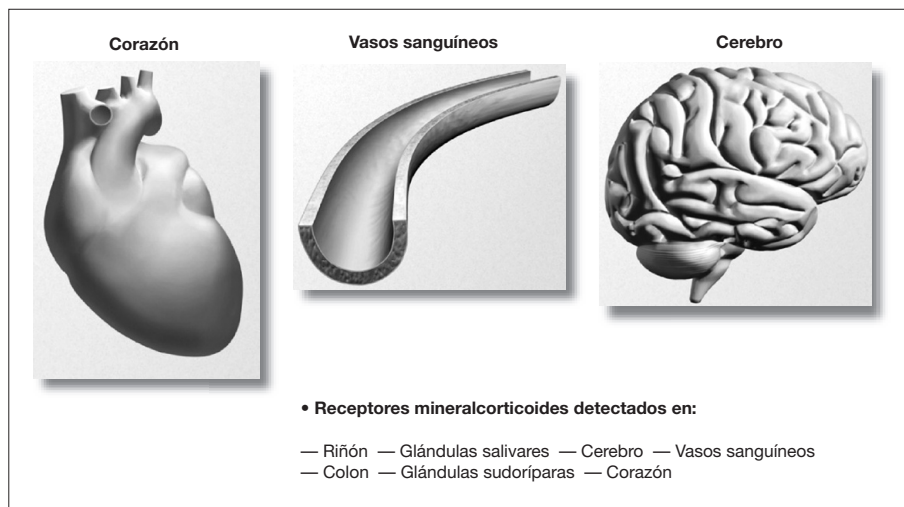
La acción de la aldosterona se hace efectiva mediante su unión a los receptores mineralocorticoides, también afines a los glucocorticoides; sin embargo, más específicos para la aldosterona y otros minera-

locorticoides. Estos receptores mineralocorticoides tienen una localización muy variada, en riñón, en túbulo colector y distal, en las glándulas sudoríparas y salivares, cerebro, corazón y vasos sanguíneos (fig. 2). El efecto clásico de la aldosterona al unirse a ellos será la reabsorción de Na<sup>+</sup> y agua y la eliminación de K<sup>+</sup>. Esta acción está mediada por la formación de un complejo hormona-receptor que se transloca al núcleo donde interactúa con regiones específicas de ADN denominadas “elementos de respuesta a mineralocorticoides”. Ello daría lugar a la activación de la transcripción de diversos genes que conlleva la activación o supresión del ARNm, que codificaría las proteínas causantes de las acciones de la aldosterona.

Otro importante papel de la aldosterona es su función en la regulación de la estructura cardiovascular, con un papel relevante en la HTA, la HVI, el ictus, la insuficiencia cardíaca congestiva y hasta la muerte súbita, como se demostró hace ya más de 7 años con espironolactona en el estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators)<sup>13</sup> y más recientemente con eplerenona en el estudio EPHEBUS (Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)<sup>14</sup>. El análisis de estos estudios sitúa a los bloqueadores de la aldosterona no sólo como diuréticos



**Figura 1.** Estímulos mayores y menores que regulan la secreción de aldosterona.



**Figura 2.** Síntesis de aldosterona. Receptores mineralocorticoides.

ahorradores de potasio, sino como una nueva opción terapéutica en el bloqueo del SRAA y, por tanto, en la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y renal.

El uso de la espironolactona, primer inhibidor de los receptores mineralocorticoides con efecto diurético ahorrador de potasio, es ampliamente controvertido en foros médicos, sobre todo nefrológicos, debido probablemente a su uso inadecuado por sus efectos agonistas con otros bloqueadores del SRAA, y por su elevada afinidad por los receptores androgénicos y de progesterona, provocando una elevada tasa de acontecimientos adversos (ginecomastia, impotencia, etc.). Sin embargo, los potenciales efectos beneficiosos, como los comunicados en el estudio RALES<sup>13</sup>, avalan su adecuado uso en afección cardiorrenal. Disponemos ya en España de un antagonista de la aldosterona (eplerenona), bloqueador más selectivo de los receptores mineralocorticoides, pero solamente para la indicación de infarto agudo de miocardio (IAM) con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección [FE]  $\leq$  40%) y signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). La FDA aprobó el uso de eplerenona para el tratamiento de la HTA en septiembre de 2002, pero el laboratorio decidió no comercializar el medicamento hasta que

éste fuera aprobado para mejorar la supervivencia de los pacientes con IAM y función cardíaca estable, y en aquellos con ICC tras un IAM. La FDA no aprobó esta segunda indicación hasta octubre de 2003.

## Eplerenona: la molécula

La eplerenona es un antialdosterónico que posee un puente  $9\alpha, 11\alpha$  epóxido gracias al cual se debe su acción selectiva en los receptores mineralocorticoides, con un grupo carbometoxi en el C17 que la diferencia de la espironolactona (fig. 3). Cuando analizamos la afinidad in vitro de la espironolactona y de la eplerenona, se puede observar que la eplerenona presenta una afinidad 40 veces menor que la espironolactona por los receptores mineralocorticoides; sin embargo, in vivo ambas presentan igual afinidad, lo que hace pensar en diferentes comportamientos farmacocinéticos, ya que la eplerenona se une sólo en un 50% a las proteínas plasmáticas, mientras que la espironolactona lo llega a hacer en un 90%. De igual forma podría traducirse que como la eplerenona es más de 300 veces menos potente que la espironolactona para activar los receptores androgénicos, lo mis-

mo ocurre con los receptores estrogénicos y progestágenos<sup>15</sup>.

### Farmacocinética

- La eplerenona se absorbe rápidamente tras su administración oral y su absorción no se modifica por los alimentos. Hay diferencias entre adultos-jóvenes y ancianos. No se conocen sus efectos en niños.
- Se desconoce su biodisponibilidad.
- Alcanza concentraciones máximas en plasma a las 2 h y se estaciona a las 48 h.
- Se une a proteínas plasmáticas en un 50 %.
- Su metabolismo está mediado por CYP3A4 (biotransformación hepática).
- Sin metabolitos activos en plasma.
- Excreción: el 67 % en orina y el 32 % en heces.
- Semivida de eliminación de 3 a 5 h.
- Aclaramiento plasmático, 10 l/h. No se elimina por diálisis.
- No es necesario un ajuste de dosis en insuficiencia renal, hepática o cardíaca.

### Acciones antihipertensivas de eplerenona

En pacientes hipertensos, la eplerenona (50-200 mg/día) reduce las cifras de PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD), y es algo más eficaz en la reducción de la PAS. Estos efectos son dependientes de la dosis y no causan taquicardia refleja. Este efecto en la PA se mantiene 24 h y parece observarse más con una sola administración diaria que dividida en dos<sup>16,17</sup>. En un interesante estudio Levy et al<sup>18</sup> muestran que la eplerenona es capaz de reducir la PA y este efecto es independiente de las modificaciones de K<sup>+</sup> plasmático, lo que confirmaría que sus propiedades antihipertensivas son consecuencia de mecanismos independientes a los establecidos sobre tejidos epiteliales (renal y colon). La eplerenona fue capaz de reducir las altera-

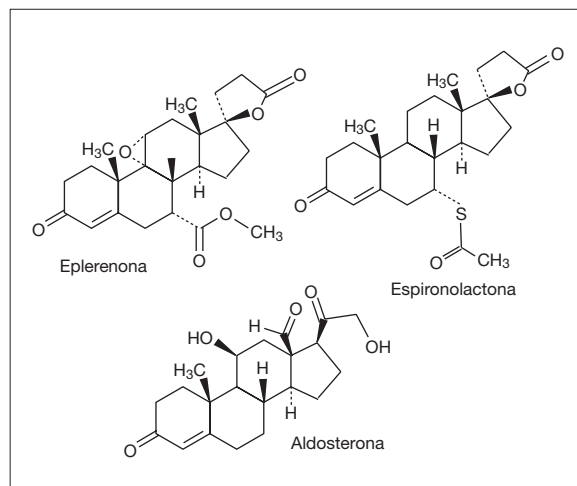


Figura 3. Moléculas de aldosterona, espironolactona y eplerenona.

ciones vasculares en un modelo experimental de daño cardíaco. Las ratas tratadas con L-NAME, Ang II y CIna a las que se les administró eplerenona mostraron una reversión del daño cardiovascular y renal medido por una reducción de la proteinuria y una mejoría evidente de la arteriopatía en arterias renales en la histología renal<sup>19</sup>.

La respuesta antihipertensiva a la eplerenona se ha comparado con la de otros fármacos de diferentes grupos, sin grandes diferencias, aunque parece observarse una menor tasa de acontecimientos adversos de eplerenona, sobre todo cuando se compara con antagonistas del calcio<sup>17,20,21</sup>. Se encontró un mayor efecto antihipertensivo con la asociación de eplerenona a otro antihipertensivo, ya fuera IECA, antagonista del calcio o bloqueador beta<sup>22,23</sup>.

### Acciones cardiovasculares y cerebrovasculares de eplerenona

La eplerenona mejoraría la disfunción endotelial causada por la aldosterona por sus efectos en la síntesis, la liberación y la degradación del óxido nítrico<sup>24</sup>. Este efecto de la eplerenona parece ser consecuencia de la inhibición de la NADPH oxidasa, lo

que disminuiría el estrés oxidativo y la síntesis de radicales de oxígeno, así como un aumento de la NOS endotelial<sup>25</sup>.

El papel de la aldosterona en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca y remodelado cardiovascular es de sobra conocido, ya sea en modelos animales como en humanos. El estudio EPHEsus<sup>14</sup> analizó el efecto de eplerenona en más de 3.000 pacientes con DSVI tras IAM, comparado con placebo (tratamiento habitual). El resultado que sirvió de fundamento para la aprobación de la eplerenona para esta indicación mostró una reducción significativa de muerte-hospitalización cardiovascular, muerte súbita y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Este efecto igualmente podría estar mediado por la acción antiarrítmica de la eplerenona por su acción en determinado tipo de canales de K.

En la zona cerebrovascular (núcleo paraventricular y amígdala) la aldosterona actúa en los receptores mineralocorticoides produciendo un aumento en la ingesta de sal y con ello el desarrollo de HTA sensible a la sal. El bloqueo de estos receptores (espironolactona y eplerenona) reducía los valores de HTA y con ello el riesgo de ictus en los modelos animales utilizados<sup>26,27</sup>.

### Acciones neurohormonales y antiinflamatorias de eplerenona

La eplerenona producirá un aumento en las concentraciones plasmáticas de renina y aldosterona; sin embargo, ésta no podrá actuar al encontrar bloqueados los receptores mineralocorticoides. De igual manera el bloqueo de éstos mejorarán la frecuencia cardíaca y la función de los barorreceptores disminuyendo el tono simpático, todo ello como consecuencia de una reducción de las concentraciones de noradrenalina al aumentar su recaptación neuronal<sup>28</sup>.

En diferentes modelos animales de HTA y daño cardíaco<sup>19</sup> pudo observarse un incremento en la ex-

presión de diferentes marcadores de inflamación (COX-2, osteopontina, MCP-1), de estrés oxidativo (p22<sup>phox</sup>, etc.) y protrombóticos (PAI-1). La eplerenona fue capaz de reducir la expresión de estas moléculas, lo que explicaría su efecto en la infiltración intersticial, la fibrosis cardíaca y la disfunción endotelial<sup>19,29,30</sup>.

### Acciones renoprotectoras de eplerenona

La aldosterona, al igual que la Ang II, es un agente importante en la hemodinámica renal y en la acción celular directa<sup>31</sup>. Se ha demostrado una asociación directa entre concentraciones elevadas de aldosterona y el deterioro de la función renal en pacientes con HTA<sup>32</sup>, véase así el ejemplo de pacientes con hiperaldosteronismo primario. Mientras en individuos sanos la acción epitelial de la aldosterona es transitoria, no ocurre lo mismo en sujetos hipertensos que mostrarán una tendencia a la retención de sal y agua con la consiguiente formación de edemas y pérdida de K<sup>+</sup>, entre otros. Se ha podido observar en diferentes modelos animales las alteraciones renales que acompañan a la HTA producida tras la administración de aldosterona, proteinuria, infiltración intersticial, lesiones tubulares, hipertrofia de la media vascular, trombosis glomerular y glomerulosclerosis<sup>33</sup>. La eficacia de la eplerenona como diurético dependerá del papel que la aldosterona tenga en la retención de Na<sup>+</sup> y agua, además reducirá la proteinuria y las lesiones renales, efectos independientes de su acción antihipertensiva<sup>27</sup>. En estos modelos experimentales la eplerenona inhibía igualmente la expresión de MCP-1, IL-6, factores de transcripción como AP-1, NF-κB, traducándose en un efecto renoprotector. Este efecto antiproteinúrico y renoprotector tras bloqueo de los receptores mineralocorticoides ha podido observarse también en humanos con nefropatía diabética<sup>34</sup> y con enfermedad renal crónica<sup>35</sup>. Por

tanto, la eplerenona, en monoterapia o en asociación, se muestra como un fármaco no sólo con acciones antihipertensivas, sino también, y de forma independiente, renoprotector, consiguiendo un bloqueo más completo del SRAA. Esperamos una aprobación futura de la eplerenona para su utilización como agente antihipertensivo y renoprotector.

## Efectos secundarios

La eplerenona es un fármaco bien tolerado. Su principal reacción adversa fue la hiperpotasemia (> 6 mEq/l) que apareció en el 5,5 % de los casos

frente a un 3,9 % de los tratados con placebo<sup>14</sup>. Este efecto se relacionó con el grado de función renal. Cuando se comparó los efectos adversos de espirolactona y eplerenona en los estudios RALES<sup>13</sup> y EPHEsus<sup>14</sup>, respectivamente, relacionados con el bloqueo de los receptores androgénicos y progestágenos, no hubo duda acerca de la selectividad de la eplerenona por los receptores mineralocorticoides, que reduce de forma significativa la aparición de alteraciones del ciclo menstrual, ginecomastia, mastodinia e impotencia.

**Los autores no declaran conflictos de intereses.**

## Bibliografía

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004;43:10-7.
2. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997;350:757-64.
3. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-46.
4. 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association, 2000.
5. Messerli FH. Combinations in the treatment of hypertension: ACE inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens*. 1999; 12:S86-90.
6. McMahon EG. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1: 190-6.
7. Miller AB, Srivastava P. Angiotensin receptor blockers and aldosterone antagonists in chronic heart failure. *Cardiol Clin*. 2001;19: 195-202.
8. Lombes M, Farman N, Bonvalet J, Zennaro M. Identification and role of aldosterone receptors in the cardiovascular system. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2000;61:41-6.
9. Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res*. 2004;61:663-70.
10. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg*. 1964;107:159-72.
11. Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ*. 2002;26:8-20.
12. Williams GH. Aldosterone biosynthesis, regulation and classical mechanism of action. *Heart Fail Rev*. 2005;10:7-13.
13. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
14. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
15. Núñez L, Caballero R, Gómez R, Vaquero M, Delpón E, Tamargo J. Mecanismo de acción de la eplerenona. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6:B31-47.
16. Stier CT Jr. Eplerenone: a selective aldosterone blocker. *Cardiovasc Drug Rev*. 2003;21:169-84.
17. Flack JM, Oparil S, Pratt JH, Roniker B, Garthwaite S, Kleiman JH, et al. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:1148-55.
18. Levy DG, Rocha R, Funder JW. Distinguishing the antihypertensive and electrolyte effects of eplerenone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2736-40.
19. Rocha R, Stier CT Jr, Kifor I, Ochoa-Maya MR, Rennke HG, Williams GH, et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology*. 2000;141:3871-8.
20. White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension*. 2003;41:1021-6.
21. Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, Ruilope LM, Niegowska J, Kipnes MS. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2004;93:990-6.

22. Van Mieghem W, Von Behren V, Balazovjeh I, Roniker B, Lademacher C, He W, et al. Eplerenone is safe and effective as add on therapy in hypertensive patients uncontrolled with calcium channel blockers or beta blockers [abstract no. P1163]. *Eur Heart J*. 2002;23 Suppl:211.
23. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation*. 2003;108:1831-8.
24. Farquharson CA, Struthers AD. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone induced vasculopathy. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103:425-31.
25. Keidar S, Hayek T, Kaplan M, Pavlotzky E, Hamoud S, Coleman R, et al. Effect of eplerenone, a selective aldosterone blocker, on blood pressure, serum and macrophage oxidative stress, and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41:955-63.
26. Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A, Stier CT Jr. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension*. 1998;31:451-8.
27. Rudolph AE, Rocha R, McMahon EG. Aldosterone target organ protection by eplerenone. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;217:229-38.
28. Francis J, Weiss RM, Wei SG, Johnson AK, Beltz TG, Zimmerman K, et al. Central mineralocorticoid receptor blockade improves volume regulation and reduces sympathetic drive in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H2241-51.
29. Young M, Funder JW. Eplerenone, but not steroid withdrawal, reverses cardiac fibrosis in deoxycorticosterone/salt-treated rats. *Endocrinology*. 2004;145:3153-7.
30. Ketelslebergs JM, Zannad F, Schiffrin E, Chu TC, Garthwaite S, Patni R, et al. The effect of eplerenone on the cytokine osteopontin in post-AMI heart failure: an EPHEBUS substudy. *Eur Heart J*. 2004;25:P2912.
31. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal dysfunction: evolving perspectives. *Intern Med*. 2001;40:573-83.
32. McMahon EG. Eplerenone, a new selective aldosterone blocker. *Curr Pharm Des*. 2003;9:1065-75.
33. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, Blomme EA, Polly ML, McMahon EG. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int*. 2003;63:1791-800.
34. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension*. 2003;41:64-8.
35. Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertens*. 2005;18:44-9.