

Mecanismo de acción de la eplerenona

Lucía Núñez, Ricardo Caballero, Ricardo Gómez, Miguel Vaquero, Eva Delpón y Juan Tamargo

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

Hace más de 50 años que conocemos que, en los tejidos epiteliales, la aldosterona produce retención de Na⁺ y agua, y pérdida de K⁺ y Mg²⁺. Sin embargo, la aldosterona ejerce también importantes acciones extrarrenales, mediadas por la activación de los receptores mineralocorticoides presentes en corazón, cerebro y vasos. Recientemente se ha demostrado, tanto de manera experimental como en la práctica clínica, que la aldosterona es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. De hecho, unas concentraciones elevadas de aldosterona se relacionan con un efecto deletéreo en el sistema cardiovascular, que contribuye al desarrollo de disfunción endotelial, fibrosis, hipertrofia e inflamación, insuficiencia cardíaca, activación simpática, ictus y disfunción renal. Además, se ha demostrado que el tratamiento con antagonistas de los receptores mineralocorticoides reduce el daño progresivo que la aldosterona produce en los órganos diana de pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca. La eplerenona es un nuevo antagonista específico de los receptores mineralocorticoides que ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda y evidencia clínica de insuficiencia cardíaca tras infarto de miocardio. Comparada con la espironolactona, la eplerenona presenta una mayor selectividad por los receptores mineralocorticoides que por otros receptores esteroideos y mejora las propiedades farmacocinéticas de aquélla. Esta revisión analiza, en primer lugar, la síntesis, la liberación y el mecanismo de acción de la aldosterona y, posteriormente, el mecanismo de acción, las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y la tolerabilidad de la eplerenona.

Palabras clave: *Eplerenona. Mecanismo de acción. Aldosterona. Farmacología.*

Mechanism of Action of Eplerenone

It has been known for almost 50 years that the physiological effects of aldosterone on epithelial tissues promote Na⁺ and water retention, and K⁺ and Mg²⁺ loss. However, aldosterone also has important extrarenal actions which are mediated via the activation of mineralocorticoid receptors in the heart, blood vessels and brain. Recent experimental and clinical findings indicate that aldosterone is an independent risk factor for cardiovascular disease. In fact, an elevated plasma aldosterone level is associated with detrimental effects on the cardiovascular system, including endothelial dysfunction, cardiovascular fibrosis, hypertrophy and inflammation, heart failure, sympathetic nervous system activation, stroke, and renal dysfunction. Moreover, aldosterone receptor antagonists have been shown to reduce the risk of progressive target organ damage in patients with hypertension and heart failure. Eplerenone is a new selective aldosterone receptor antagonist that has been recently approved for use in patients with left ventricular systolic dysfunction and clinical evidence of heart failure following acute myocardial infarction. Compared with spironolactone, eplerenone has greater selectivity for aldosterone receptors than for other steroid receptors, and has superior pharmacokinetic properties. This review focuses firstly on the synthesis, release, and mechanism of action of aldosterone and, thereafter, on the mechanism of action, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and tolerability of eplerenone.

Key words: *Eplerenone. Mechanism of action. Aldosterone. Pharmacology.*

Financiación: Beca SAF-2005-04609 y Red RECAVA.

Correspondencia: Dr. J. Tamargo.
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina.
Universidad Complutense.
Avda. Complutense, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: jtamargo@med.ucm.es

INTRODUCCIÓN

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempeña un importante papel en la regulación de la homeostasis hidroelectrolítica y de la presión arterial y su activación está implicada en la génesis de la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca y renal, así como de diversas arritmias cardíacas^{1,2}. Clásicamente se consideraba que la aldoste-

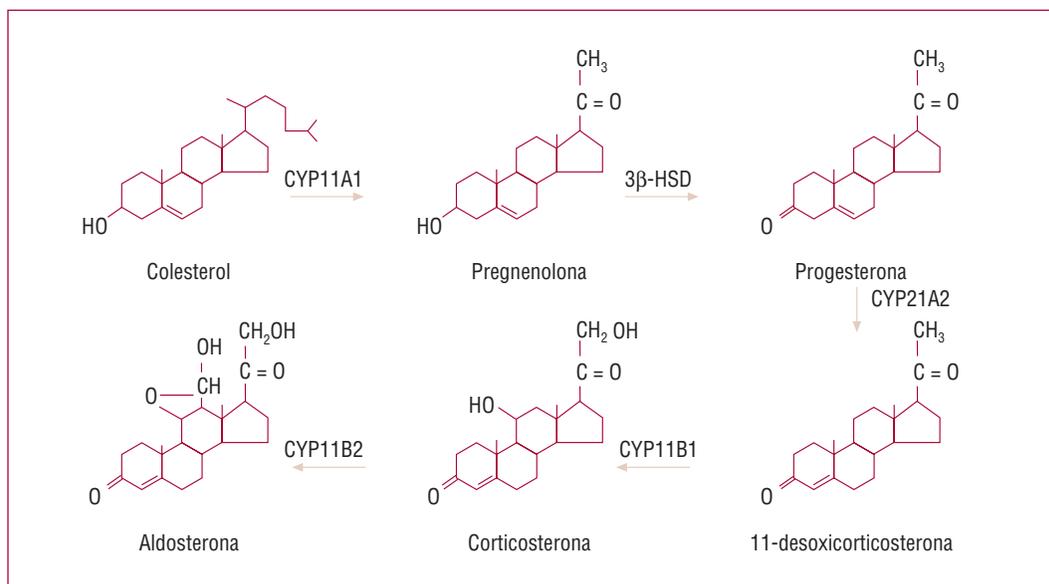


Fig. 1. Biosíntesis de la aldosterona.
3β-HSD: 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa; CYP: isoformas del citocromo P450.

terona, el principal mineralocorticoide endógeno, era la última hormona efectora del SRAA y que actuaba en el tejido epitelial del riñón y del colon para controlar el metabolismo hidroelectrolítico. Sin embargo, en los últimos 15 años se ha demostrado que la aldosterona puede ejercer efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular y producir disfunción endotelial, hipertrofia, fibrosis e inflamación cardiovascular, y que estos efectos son independientes de la angiotensina II (AII)³⁻⁵. Este cambio en el papel de la aldosterona en la enfermedad cardiovascular no debería ser ninguna sorpresa, ya que hace casi 40 años que sabemos que los pacientes con hiperaldosteronismo primario, en los que los valores de AII son muy bajos, presentaban una alta incidencia de hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía, proteinuria e hipertensión arterial⁶. A ello debemos añadir que más recientemente se ha demostrado que las complicaciones vasculares, y en particular la incidencia de hemorragias cerebrales, eran más frecuentes en estos pacientes que en la población hipertensa⁷.

En este artículo analizaremos, en primer lugar, los mecanismos implicados en la síntesis y la liberación de la aldosterona, así como los implicados en sus acciones fisiopatológicas. Posteriormente analizaremos el mecanismo de acción, las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas y las reacciones adversas de la eplerenona, un nuevo antagonista de los receptores de los mineralocorticoides (RM).

SÍNTESIS DE LA ALDOSTERONA

La aldosterona se sintetiza y libera en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal; su precursor es el

colesterol (fig. 1). Las células suprarrenales sintetizan un 20% de este colesterol, mientras que el 80% restante procede de las lipoproteínas de baja densidad circulantes, que son captadas por receptores específicos de la membrana mediante un proceso de endocitosis. La mayoría de los pasos implicados en la síntesis de la aldosterona están catalizados por diversas oxidasas, de función mixta, de la familia del citocromo P450. El paso limitante de la síntesis es la conversión de colesterol en 5-pregnenolona, que implica la escisión de la cadena lateral del colesterol en C20; esta reacción es catalizada por la desmolasa (CYP11A1), enzima localizada en la membrana interna mitocondrial. A continuación, la pregnenolona pasa al citoplasma, donde tiene lugar la acción de la 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3β-HSD) y la hidroxilación sucesiva en posición C21 y C11, realizada por las enzimas CYP21A2 y CYP11B1. La corticosterona así formada se convierte por la acción de la 18-hidroxilasa (CYP11B1) y de la 18-metiloxidasa (CYP11B2), enzimas que introducen una función aldehído en el C18, en aldosterona.

Aunque inicialmente se creía que la síntesis de aldosterona se restringía a la zona glomerulosa de la corteza adrenal, en los últimos años se ha demostrado que también se sintetiza en otros tejidos, como corazón, cerebro, riñón y vasos, donde hay tanto los receptores mineralocorticoides como las enzimas necesarias para su síntesis.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ALDOSTERONA

El principal estímulo para la síntesis de la aldosterona es la AII, que activa los receptores AT1 que se ex-

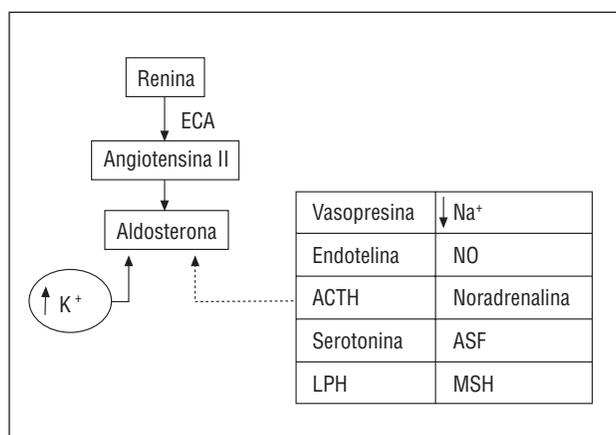


Fig. 2. Factores que controlan la liberación de aldosterona.

ACTH: hormona adrenocorticotropa; ASF: factor estimulador de la aldosterona; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; LPH: hormona lipolítica; MSH: hormona estimulante de melanocitos; NO: óxido nítrico.

presan en una alta proporción en la zona glomerular adrenal (fig. 2). El complejo AII-receptor AT1 estimula la fosfolipasa C que, a su vez, hidroliza el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato en inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG)⁸. El IP3 así sintetizado interactúa con receptores específicos localizados en la membrana del retículo endoplásmico, y produce una liberación del calcio allí almacenado hacia el citosol, mientras que el DAG permanece en la membrana, donde activa la proteincinasa C (PKC). Ésta, a su vez, activa las diversas enzimas, como la CYP11B2, que convierte la corticosterona en aldosterona. El aumento de la volemia o de la ingesta de Na⁺ aumenta la presión arterial renal, lo que disminuye la secreción de renina y AII; como consecuencia, disminuye la retención de Na⁺ y agua, se restablece la volemia y desaparece el estímulo que inducía la reducción de la secreción de renina. La AII no sólo estimula la secreción de aldosterona, sino que ejerce un efecto trófico en la zona glomerular.

El otro importante estímulo para que se realice la síntesis de aldosterona son las concentraciones plasmáticas de K⁺ (fig. 2). Así, un incremento de tan sólo 0,1 mEq/l produce un aumento de hasta un 25% en los valores plasmáticos de aldosterona⁹. Esta acción es directa e independiente de la activación del SRAA, ya que la hiperpotasemia inhibe la síntesis de renina. Por el contrario, la hipopotasemia inhibe la secreción de aldosterona y disminuye la respuesta de la aldosterona a la AII. En pacientes anéfricos, los valores plasmáticos de K⁺ son el principal determinante de la secreción de aldosterona.

Otros estímulos que inducen la síntesis de aldosterona son: una dieta pobre en Na⁺ (que aumenta la liberación de renina y AII), el óxido nítrico, la endotelina-1, la noradrenalina, la serotonina, la vasopresina, el factor estimulador de la aldosterona (una glucoproteína

de origen hipofisario), la hormona lipolítica y la hormona estimulante de melanocitos (fig. 2). Por el contrario, la secreción de aldosterona es inhibida por la somatostatina, la heparina, los péptidos natriuréticos auriculares (hay receptores para ellos en la zona glomerular) y la dopamina (inhibe la respuesta a la AII, pero no modifica la síntesis basal de aldosterona)^{5,8}.

La secreción de aldosterona presenta un ritmo circadiano, pero éste es independiente de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), ya que persiste tras la administración de dexametasona⁹. Por otro lado, en el síndrome de Cushing, a pesar de que aumentan los valores de ACTH, sólo se incrementan de manera transitoria los valores plasmáticos de aldosterona.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA ALDOSTERONA

El mecanismo clásico de acción de la aldosterona es su unión a receptores específicos intracitoplasmáticos, los RM. El RM también se denomina receptor glucocorticoideo tipo I, ya que presenta la misma afinidad por los glucocorticoides que por los mineralocorticoides. Sin embargo, y aunque el cortisol circulante se encuentre en concentraciones 100-1.000 veces superiores a las de la aldosterona, el RM es específico de los mineralocorticoides. Este hecho se explica por la acción de la enzima 11 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (11 β -HSD), que metaboliza el cortisol a un derivado 11-ceto, la cortisona, que no presenta afinidad por el RM (fig. 3). La aldosterona no se ve afectada por esta enzima ya que, en situaciones fisiológicas, su forma más común es el derivado hemiacetal. Cuando la 11 β -HSD es deficiente, algo que sucede en el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, o cuando es bloqueada (p. ej., con ácido glicirrízico), el cortisol circulante es capaz de activar directamente los RM, produciéndose un cuadro caracterizado por hipertensión arterial, estrés oxidativo, hipertrofia, inflamación y fibrosis cardiaca y vascular^{7,10}.

Los RM tienen una distribución muy amplia. En tejido epitelial los podemos encontrar en el túbulo distal y colector del riñón, en las glándulas sudoríparas y salivales, y en la mucosa intestinal (en particular en el colon). Clásicamente, el interés se ha centrado en los efectos de la aldosterona sobre el tejido epitelial, donde promueve la reabsorción de Na⁺ y agua y la eliminación de K⁺. Sin embargo, hoy día sabemos que la aldosterona produce importantes efectos tras interactuar con los RM localizados en el cerebro (mayoritariamente en las neuronas límbicas [hipocampo y septo]), los vasos sanguíneos y las células cardiacas (miocitos, fibroblastos, monocitos).

El modelo clásico de acción de la aldosterona incluye los efectos que requieren la modulación génica, con la consiguiente síntesis de proteínas (fig. 3) y los efectos que se producen a través de modificaciones en la

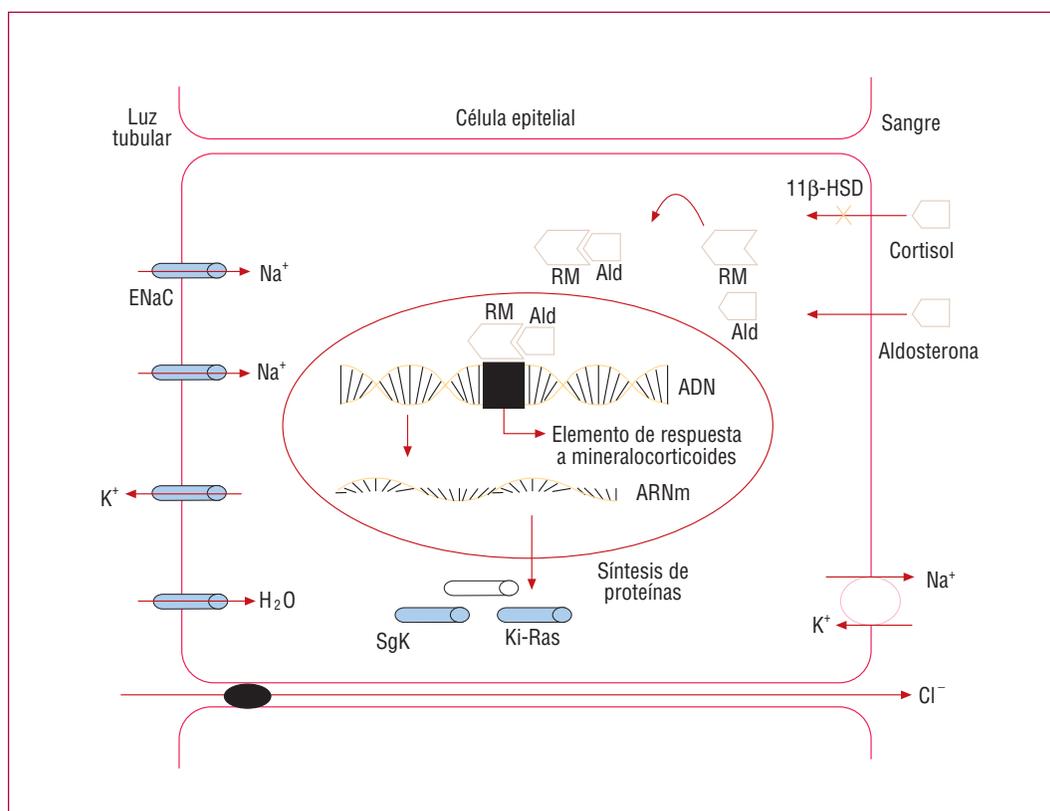


Fig. 3. Mecanismo de acción clásico de la aldosterona.

ADN: ácido desoxirribonucleico; Ald: aldosterona; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; 11 β -HSD: 11 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa; ENaC: canales de Na⁺ sensibles a amilorida; Ki-Ras: proteína G Kirsten Ras; RM: receptores mineralocorticoides; Sgk: cinasa inducible por suero y glucocorticoides.

transcripción (interferencia o sinergia), que están mediados por la interacción de proteínas. Estos efectos no son inmediatos, sino que debe transcurrir un tiempo de latencia (2-6 h) que es mayor para la síntesis de proteínas que para las modificaciones postranscripcionales. En la modulación génica, el RM es un factor de transcripción activado por ligando, que se une a un elemento con capacidad de respuesta para los mineralocorticoides (fig. 3). La unión de la aldosterona a sus receptores forma un complejo hormona-receptor que se transloca al núcleo, donde interactúa con regiones específicas del ADN localizadas en la región promotora (denominados *elementos de respuesta a mineralocorticoides*). Ello da lugar a la activación de la transcripción de diversos genes, que conlleva la estimulación o supresión de la síntesis del ARNm, que codifica las proteínas causantes de las acciones fisiológicas de la aldosterona. Como consecuencia de la activación de diversos genes, la aldosterona aumenta tanto la expresión como la probabilidad de apertura de los canales de Na⁺ (sensibles a amilorida, ENaC) y K⁺ en la membrana luminal y estimula la ATPasa-Na⁺-K⁺ en la membrana basolateral y la actividad mitocondrial, con el consiguiente incremento en la producción de ATP. El aumento en la expresión y el número de canales de

Na⁺ en estado abierto facilita la reabsorción tubular de Na⁺ y el aumento de la actividad y la expresión de la ATP-asa Na⁺/K⁺, así como su incorporación a la membrana basolateral facilita el paso de este Na⁺ hacia la circulación sistémica. Este incremento de la reabsorción de Na⁺ aumenta la negatividad en la luz tubular y facilita la eliminación urinaria de K⁺ e H⁺, y la excreción de hidrogeniones tiene lugar, fundamentalmente, en las células intercalares. Tanto el agua como el Cl⁻ siguen el flujo de entrada de Na⁺, si bien el Cl⁻ pasa a través de la monocapa celular⁸ (fig. 3).

Otros efectores de la aldosterona son el intercambiador luminal Na⁺/H⁺ (NHE3), localizado en la región proximal del colon, y el cotransportador Na⁺/Cl⁻ (NCC) del túbulo renal distal. El aumento en la actividad del NHE3 y del NCC se traduce en un incremento de la reabsorción de Na⁺ en el colon y el riñón, en respuesta a una reducción de la volemia^{8,10}.

Entre los efectos de la aldosterona producidos a través de modificaciones postraduccionales de proteínas, cabe destacar los mediados por la activación de la «cinasa inducible por suero y glucocorticoides» (Sgk)⁸. La aldosterona aumenta los valores de la Sgk en 15-30 min, y alcanza su efecto máximo a las 2 h. Estudios realizados en ratones¹¹, que carecen de Sgk, demosttra-

ron que esta vía de señalización desempeña un importante papel en los efectos renales de los mineralocorticoides al regular la ingesta de sal, el peso renal, la proteinuria y la excreción de K^+ . Por otro lado, la sobreexpresión de Sgk en oocitos de *Xenopus laevis* produce un aumento significativo de la corriente de Na^+ a través del ENaC, así como la activación de la ATP-asa Na^+/K^+ -dependiente y del cotransportador $Na^+/K^+/Cl^-$ (BC-1); ambas acciones han sido atribuidas a que la aldosterona facilitaría el tráfico y la inserción de estas proteínas en la membrana celular¹². Otra proteína que se ve modificada por la acción de la aldosterona es la Kirsten Ras (*monomeric GTP-binding protein Ki-Ras*), que cuando se expresa en oocitos aumenta la probabilidad de apertura del canal ENaC⁸. La aldosterona también induce la actividad de la fosfatidil inositol 3-cinasa (PI3K) en las células epiteliales renales, donde activa los canales ENaC y la actividad de la ATP-asa Na^+/K^+ -dependiente. Otra proteína activada por la aldosterona es el factor inducido por los corticoides (CHIF), que se localiza en la membrana basolateral renal, donde estimula la ATP-asa Na^+/K^+ -dependiente.

Sin embargo, estudios recientes realizados en tejidos no epiteliales han identificado algunas acciones de la aldosterona que aparecen de forma inmediata (latencia < 15 min), lo que sugiere que la aldosterona también produce algunas acciones no genómicas. A favor de esta posibilidad están dos hallazgos: *a)* la aldosterona ejerce sus efectos en eritrocitos, células que carecen de núcleo, y *b)* los ratones que carecen de RM siguen respondiendo rápidamente a la aldosterona¹³. De hecho, los fibroblastos de estos animales responden en pocos minutos a la aldosterona con un aumento en los valores celulares de AMPc y Ca^{2+} . Ello indica que el receptor que media estas acciones no genómicas podría estar localizado en la membrana celular o en el citosol; es decir, sería un receptor distinto del RM clásico. Recientemente se ha identificado un receptor de 50 kDa en la membrana de leucocitos humanos por el que la aldosterona, pero no el cortisol, presenta una alta afinidad. Este receptor sería un posible candidato para promover, una vez activado, las acciones no genómicas de la aldosterona.

Se han identificado algunas vías de señalización que intervienen en las acciones no genómicas de la aldosterona. Entre ellas destacan: *a)* la activación de la PKC-épsilon, que conduce a un incremento en los valores de IP3 y de DAG; *b)* un aumento en la concentración intracelular de Ca^{2+} inducida por el IP3 tras interactuar con sus receptores localizados en la superficie del retículo endoplásmico; *c)* la activación de la proteincinasa A, secundaria al aumento en los valores intracitoplasmáticos de AMPc; *d)* un aumento de la entrada de Na^+ en la pared vascular a través de la activación del intercambiador Na^+-H^+ , y *e)* la activación de diversas cinasas, como las activadas por mitógenos (MAPK) y la Src¹⁴⁻¹⁶.

PAPEL FISIOPATOLÓGICO DE LA ALDOSTERONA

La aldosterona es el mineralocorticoide más potente y su principal función es la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+ en el túbulo distal y colector del riñón y en otros tejidos epiteliales, como las glándulas sudoríparas y salivales y en la mucosa intestinal. Sin embargo, en la actualidad sabemos que la aldosterona desempeña un importante papel en la regulación de la estructura cardiovascular, así como en la génesis y el mantenimiento de diversas enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial, el ictus, la insuficiencia cardiaca y algunas arritmias, entre otros (fig. 4). Recientemente, los estudios RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators)¹⁷ y EPHEUS (Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)¹⁸ han demostrado que el bloqueo de los RM con espironolactona o eplerenona, respectivamente, mejoraba los síntomas de insuficiencia cardiaca o reducía la mortalidad total y la mortalidad/hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardiaca (postinfarto de miocardio en el caso del EPHEUS). Estos hallazgos confirmaban el efecto deletéreo cardiovascular de la aldosterona. En la figura 4 se resumen las acciones fisiopatológicas de la aldosterona y sus consecuencia clínicas⁵.

ANTAGONISMO DE LA ALDOSTERONA

Dos hechos justifican el reciente interés por el desarrollo de nuevos fármacos antialdosterónicos. En primer lugar, la reciente demostración de que la aldosterona desempeña un importante papel en la regulación del sistema cardiovascular, lo que se ha traducido en que los antagonistas de los RM han pasado de ser diuréticos ahorradores de K^+ a convertirse en una alternativa terapéutica en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, los fármacos que bloquean el SRAA (p. ej., los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] y los antagonistas de los receptores AT1 o ARA-II), aunque producen una reducción inicial de los valores plasmáticos de aldosterona, éstos vuelven al cabo de 8-12 semanas de tratamiento a sus valores control. Este fenómeno de «escape de aldosterona» es la consecuencia lógica de los múltiples mecanismos, independientes de la AII, que controlan la síntesis y la liberación de la aldosterona (fig. 2). De hecho, en el estudio RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction), que comparaba la eficacia del candesartán y el enalapril en pacientes con insuficiencia cardiaca, las concentraciones de aldosterona disminuían significativamente en las primeras 17 semanas y volvían a sus valores basales al cabo de 43 semanas¹⁹.

La espironolactona, el primer bloqueador de los RM, se utiliza en la clínica desde hace 50 años como

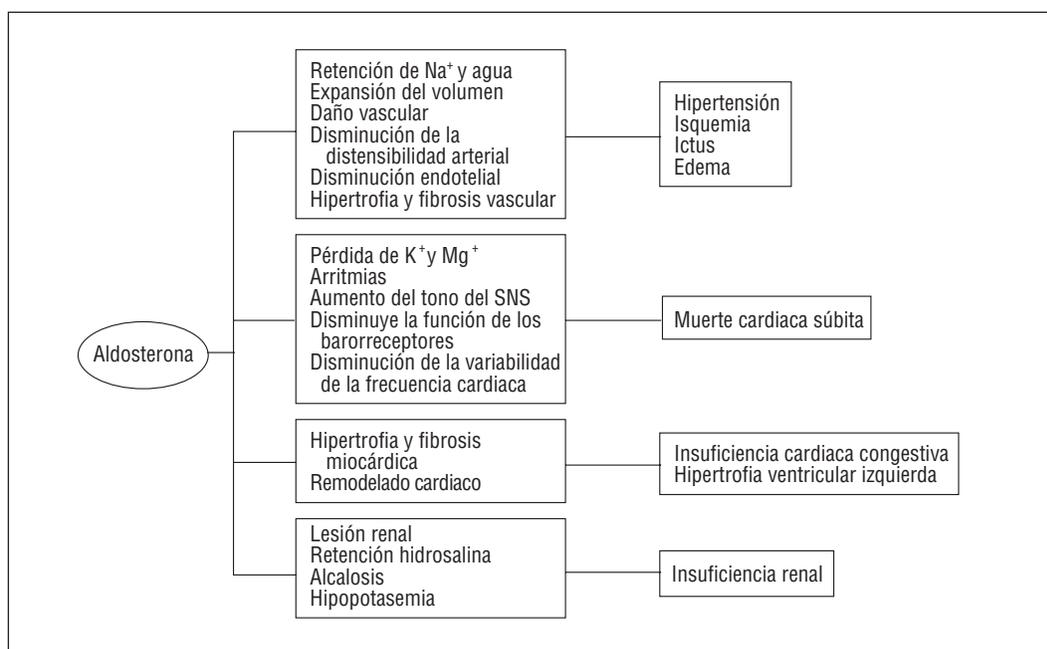


Fig. 4. Principales acciones fisiopatológicas de la aldosterona. SNS: sistema nervioso simpático.

diurético y, desde la publicación del estudio RALES, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Sin embargo, este fármaco produce una alta incidencia de reacciones adversas, algunas de las cuales son consecuencia de su elevada afinidad por los receptores de los andrógenos y la progesterona (p. ej., ginecomastia, mastodinia, impotencia y alteraciones del ciclo menstrual), lo que se traduce en un mal cumplimiento o abandono del tratamiento^{17,20}. Por ello, se han desarrollado fármacos capaces de antagonizar los RM de manera más selectiva y el primero de ellos que llega a la práctica clínica es la eplerenona.

EPLERENONA

Estructura química

La eplerenona es la gammalactona del ácido (7 α , 11 α , 17 α) metiléster 9,11-epoxi-17-hidroxi-3-oxopregn-4-eno-7,21 dicarboxílico (fig. 5). Presenta una marcada selectividad por los RM gracias a la introducción de un puente 9 α , 11 α epóxido y a la presencia en el C17 de un grupo carbometoxi, en lugar del α -tioacetil de la espironolactona.

Mecanismo de acción

Acciones genómicas derivadas de su unión a receptores mineralocorticoideos

La eplerenona se une a los RM bloqueando de forma competitiva la unión de la aldosterona a éstos. Es-

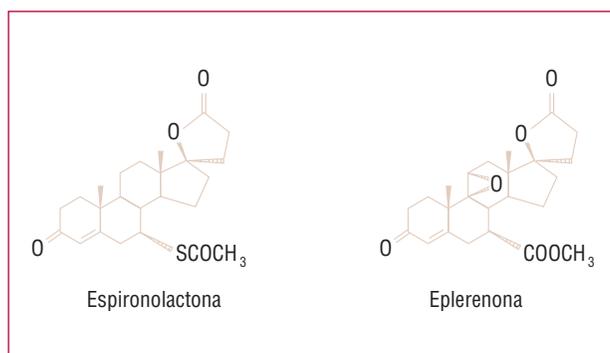


Fig. 5. Estructuras químicas de la espironolactona y la eplerenona.

tudios *in vitro* han permitido calcular la concentración de eplerenona que inhibe en un 50% (CI₅₀) la activación de los RM humanos por la aldosterona, que es de 0,081 $\mu\text{mol/l}$. Cuando se compara la afinidad de la espironolactona y de la eplerenona por los RM, se observa que la eplerenona presenta una afinidad 40 veces menor (CI₅₀ de la espironolactona = 0,002 $\mu\text{mol/l}$)²⁰ (tabla 1). Sin embargo, estudios *in vivo* han demostrado que ambos fármacos poseen una potencia similar para bloquear los RM. Una posible explicación de esta discrepancia puede ser la diferente proporción en la unión a proteínas plasmáticas de los 2 fármacos, ya que la espironolactona se une a éstas en un 90%, mientras que la eplerenona lo hace sólo en un 49%.

La aldosterona es una hormona esteroidea con una estructura química muy similar a la progesterona y los andrógenos, ya que todas estas hormonas se sintetizan

TABLA 1. Comparación de la afinidad de espironolactona y eplerenona por diversos receptores esteroideos

Receptor	CI ₅₀ espironolactona (μmol/l)	CI ₅₀ eplerenona (μmol/l)
Mineralocorticoideo	0,002	0,081
Glucocorticoideo	2,899	> 100
Andrógenos	0,013	4,827
Progesterona	2,619	> 100

Los valores se expresan como la concentración de fármaco necesaria para inhibir el 50% de la respuesta obtenida (CI₅₀) con 0,5 nmol/l de aldosterona (receptor mineralocorticoideo), 5 nmol/l de dexametasona (receptor glucocorticoideo) y 10 nmol/l de dihidrotestosterona (receptor de andrógenos) o como la concentración de fármaco que produce una activación del 50% de los receptores de progesterona.

Tomada de Garthwaite y McMahon²⁰.

a partir del colesterol. Por ello, los antagonistas de los RM pueden presentar también afinidad por los receptores androgénicos, estrogénicos y progestagénicos²⁰. La CI₅₀ de la eplerenona para activar los receptores androgénicos de la dihidrotestosterona es de 4.827 μmol/l, es decir, que es unas 370 veces menos potente que la espironolactona, cuyo CI₅₀ es de 0,013 μmol/l. La eplerenona presenta una baja afinidad por los receptores glucocorticoideos y de la progesterona, ya que se requieren concentraciones ≥ 100 μmol/l para activar los receptores de progesterona o para inhibir la activación de los receptores glucocorticoideos por la dexametasona. Sin embargo, la potencia de la espironolactona sobre ambos receptores es mucho mayor, con CI₅₀ de 2.619 y 2.899 μmol/l, respectivamente²¹. Estudios en modelos animales han confirmado que la espironolactona, pero no la eplerenona, presenta efectos antian-drogénicos y progestagénicos²² (tabla 1).

Acciones no genómicas

La eplerenona también es capaz de antagonizar algunas acciones no genómicas de la aldosterona. Así, puede revertir los rápidos efectos de la aldosterona en la reactividad vascular, que se producen por la activación de diversas vías de señalización, tales como las MAPK, la PKC y la PI3K²³⁻²⁵.

Propiedades farmacológicas

Efectos antihipertensivos

La eplerenona produce un efecto antihipertensivo como consecuencia del bloqueo de los RM, tanto en los tejidos epiteliales como en los no epiteliales. En el riñón, la eplerenona antagoniza el aumento de la reabsorción de Na⁺ y agua en los túbulos distal y colector producido por la aldosterona y aumenta la excreción de K⁺. En los tejidos no epiteliales, antagoniza las acciones de la aldosterona vasculares, cardíacas y cere-

brales, particularmente en la región AV3V, situada en la zona anteroventral del tercer ventrículo. El hallazgo de que la eplerenona reduce las presiones arteriales sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y que este efecto es independiente de cambios en los valores plasmáticos de K⁺ confirma que sus efectos antihipertensivos serían consecuencia de sus acciones no epiteliales, más que de las renales-epiteliales²⁶. En los vasos, la aldosterona aumenta el grosor de la neointima, la fibrosis y la hipertrofia de la capa media que se produce en las arterias renales de ratas tratadas con AII, L-NAME y NaCl²⁷. La eplerenona inhibía todas estas alteraciones vasculares. Además, disminuía la acumulación de colágeno y el remodelado vascular coronario, que se producían al cabo de 28 días de realizar una angioplastia coronaria en las arterias coronarias de cerdo²⁸.

En pacientes hipertensos, la eplerenona (50-400 mg/día) disminuía la PAS/PAD sin que este efecto se acompañase de taquicardia refleja y alteraciones en el electrocardiograma. La disminución de la presión arterial era dosis-dependiente, alcanzándose reducciones en la PAS entre 4,4 y 15,0 mmHg y en la PAD entre 4,4 y 8,9 mmHg con las distintas dosis ensayadas²⁹. Es decir, aunque la eplerenona disminuía significativamente tanto la PAD como la PAS, es más efectiva para reducir esta última. Estudios realizados con control ambulatorio de la presión arterial han demostrado que el efecto antihipertensivo de la eplerenona era similar cuando se administraba una única dosis diaria de 50, 100 o 200 mg que cuando estas mismas dosis se dividían en 2 administraciones diarias²¹⁻³⁰. En ambas situaciones, la reducción de la PAS/PAD se mantenía durante las 24 h, lo que indicaba que era posible controlar al hipertenso con una dosis diaria.

Comparación con otros fármacos. El efecto antihipertensivo de la eplerenona se ha comparado con el de diversos fármacos antihipertensivos (tabla 2). White et al³¹ compararon los efectos de la eplerenona (50-200 mg/día) con los del amlodipino (2,5-10 mg/día), un antagonista de calcio, en un ensayo doble ciego realizado en 269 pacientes > 50 años. Al cabo de 24 semanas de duración se observó que ambos fármacos producían una reducción similar de la PAS, mientras que la reducción de la PAD era significativamente mayor en el grupo tratado con amlodipino. Sin embargo, la calidad de vida de los pacientes era significativamente mejor en el grupo de los tratados con eplerenona³². En otro ensayo clínico se compararon en 499 pacientes los efectos antihipertensivos de la eplerenona (50 mg/día) y el enalapril (10 mg/día), observándose que al cabo de 6 y 12 meses de seguimiento, el tratamiento con eplerenona era igual de efectivo que con enalapril, tanto para reducir la PAS como la PAD³³.

La eficacia antihipertensiva de la eplerenona (50 mg/día) también se comparó con la del losartán (50 mg/día) en un estudio doble ciego de 16 semanas de duración, y se observó que ambos fármacos producían una reducción

TABLA 2. Comparación del efecto antihipertensivo de la eplerenona con respecto a otros fármacos antihipertensivos

Fármaco, referencia bibliográfica	Presión arterial sistólica			Presión arterial diastólica		
	Eplerenona	Fármaco	p	Eplerenona	Fármaco	p
Amlodipino ³¹	-20,5 ± 1,1	-20,1 ± 1,1	> 0,05	-4,5 ± 0,7	-6,9 ± 0,7 ^b	0,014
Enalapril ³³	-14,5	-12,7	0,199	-11,2	-11,3	0,910
Losartán ^{21,34}						
Raza negra	-13,5 ± 1,43 ^a	-5,3 ± 1,43	< 0,001	-10,2 ± 0,94 ^a	-6,0 ± 0,94	0,001
Raza blanca	-12,3 ± 1,79	-8,5 ± 1,76	0,126	-11,1 ± 1,05	-8,4 ± 1,03	0,068
ARP baja	-15,8 ^a	-10,1	0,017	-9,3 ^a	-6,7	0,05
Espironolactona ³⁵	-11,7	-16,7	> 0,05	-7,8	-9,5	> 0,05
	<i>Eplerenona + fármaco</i>	<i>Placebo + fármaco</i>		<i>Eplerenona + fármaco</i>	<i>Placebo + fármaco</i>	
IECA ³⁶	-13,4 ± 1,35 ^a	-7,5 ± 1,31	< 0,05	-9,9 ± 0,88 ^a	-8,0 ± 0,86	< 0,05
ARA-II ³⁶	-16,0 ± 1,37 ^a	-9,2 ± 1,41	< 0,05	-12,7 ± 0,81 ^a	-9,3 ± 0,83	< 0,05

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ARP: actividad de la renina plasmática; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

^aEfecto significativamente mayor en el grupo tratado con eplerenona que en el fármaco control ($p < 0,05$).

^bEfecto significativamente mayor en el grupo tratado con fármaco control que con la eplerenona ($p < 0,05$).

similar de las cifras de la PAS/PAD en los pacientes de raza blanca tratados con el losartán³⁴. Sin embargo, la eplerenona era significativamente más eficaz que el losartán para reducir la PAS/PAD en los pacientes de raza negra. Asimismo, en otro estudio realizado en pacientes hipertensos con actividad de renina plasmática baja, la eplerenona era menos eficaz que el losartán²¹. En otro estudio doble ciego se compararon en 417 pacientes los efectos de la eplerenona (25, 50 o 200 mg/día) con los de la espironolactona (50 mg/12 h). Al cabo de 8 semanas de tratamiento se comprobó que la eplerenona (100 mg/día) reducía la PAS/PAD de forma dosis-dependiente sin modificar la frecuencia cardiaca; sin embargo, en dosis de 100 mg/día, la eplerenona reducía la presión arterial un 75% de lo que lo hacía la espironolactona³⁵ (tabla 2).

Asociación con otros fármacos. La eficacia de la eplerenona también se ha valorado en combinación con otros fármacos antihipertensivos. Varios estudios han demostrado que en pacientes hipertensos no controlados con un IECA o un ARA-II³⁶ (tabla 2), o con antagonistas de calcio o con bloqueadores beta³⁷, la adición de 50-100 mg de eplerenona producía una reducción significativa de la PAS/PAD con respecto al placebo. En el grupo de pacientes tratados con antagonistas del calcio, la eplerenona disminuía significativamente la PAS, mientras que en los tratados con bloqueadores beta disminuían significativamente tanto la PAS como la PAD.

En el estudio 4E-Left Ventricular Hypertrophy³⁸ se comparaba, en 202 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (HVI), la reducción en la presión arterial producida por eplerenona (200 mg/día), enalapril (40 mg/día) o la combinación de ambos fármacos (200 mg/día de eplerenona y 10 mg/día de enalapril). Los resultados de este estudio demostraban que la disminución en la PAS era mayor en el grupo de pacientes a los que se les administraba la combinación

que en los tratados en monoterapia con eplerenona o enalapril.

Efectos en el remodelado y la hipertrofia cardiacos

La aldosterona está implicada en la génesis de la fibrosis y del remodelado cardiaco que aparece en pacientes con hipertensión arterial e HVI^{5(14,39)}. En modelos animales de hipertensión e hiperaldosteronismo se observa una marcada fibrosis miocárdica, tanto en el ventrículo izquierdo (VI) hipertrofiado como en el ventrículo derecho no hipertrofiado^{40,41}. Este aumento de la fibrosis cardiaca podría explicarse por la estimulación directa de la aldosterona en la síntesis de colágeno por los fibroblastos cardiacos y la disminución de la actividad de la metaloproteinasa 1 (MMP-1) de la matriz extracelular, una enzima clave en la degradación del colágeno fibrilar del intersticio cardiaco^{40,42}. Al mismo tiempo, la aldosterona interacciona con la AII y aumenta la expresión del inhibidor del activador tisular de plasminógeno-1 (PAI-1), que promueve la fibrosis al inhibir la producción de plasmina y disminuir la secreción y activación de las metaloproteinasas de la matriz⁴³.

La HVI es una respuesta a la sobrecarga de presión que recibe el VI en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca, y constituye un factor de riesgo independiente, que incrementa de 2 a 4 veces la morbimortalidad cardiovascular. La mayoría de los fármacos antihipertensivos (diuréticos, bloqueadores beta, IECA, ARA-II) revierten la HVI, aunque lo hacen en diferente grado; los inhibidores del SRAA son los más eficaces⁴⁴. Más aún, se ha observado que hay una asociación entre los valores plasmáticos de aldosterona y el desarrollo de HVI. En pacientes hipertensos, el aumento de las concentraciones de aldosterona se asociaba con una reducción de la distensibilidad arterial y un aumento de la HVI, y con una disminución del llenado

diastólico del VI^{18,45-47}. Además, en pacientes con insuficiencia cardiaca, en los que aumenta la expresión cardiaca de aldosterona-sintasa (CYP11B2), se observa un aumento de la fibrosis y de la hipertrofia cardiaca^{5,48}.

La efectividad de la eplerenona para revertir la HVI y el remodelado cardiovascular se ha estudiado en diversos modelos experimentales. En ratas tratadas con AII, L-NAME y una dieta rica en sal se produce un incremento de las cifras tensionales, que se acompaña de fibrosis, hipertrofia y necrosis cardiaca, proteinuria y arteriopatía renal. En este modelo, la eplerenona reducía las alteraciones cardiacas y renales sin apenas modificar la presión arterial, con unos efectos similares a los observados tras la adrenalectomía²⁷.

En ratas con disfunción ventricular izquierda postinfarto de miocardio se demostró que la administración de eplerenona o trandolapril, 10 días después del infarto durante 9 semanas, reducía la presión y el volumen telediastólicos ventriculares y atenuaba el desplazamiento hacia la derecha de las curvas presión-volumen del VI, aumentaba la fracción de eyección del VI y disminuía los valores plasmáticos de noradrenalina, potenciándose todos estos efectos cuando ambos fármacos se asociaban⁴⁹. En este modelo, la administración de eplerenona inhibía el contenido en colágeno y la expresión del gen del colágeno tipo I y de MMP-3 en el ventrículo no infartado y prevenía la inhibición de la actividad de la ATP-asa del retículo sarcoplásmico (SERCA 2b). Es decir, la eplerenona no modificaba el proceso de cicatrización del área infartada, pero inhibía la fibrosis en el miocardio sano circundante. Más aún, la combinación de eplerenona y trandolapril atenuaba la expresión de los receptores AT1 y aumentaba la expresión de la forma fosforilada de la NOS endotelial (NOS3) que se encontraba inhibida. Estos resultados indicaban que la combinación de eplerenona con un IECA mejoraba el remodelado ventricular en ratas con disfunción ventricular postinfarto de miocardio. Esta reducción de la fibrosis cardiaca ha sido confirmada en otros modelos animales experimentales^{50,51}.

Los ratones transgénicos que sobreexpresan la 11 β -HSD tipo 2 (hasta 400 veces) son normotensos, pero desarrollan rápidamente hipertrofia, fibrosis e insuficiencia cardiaca, y mueren de forma prematura a los 4-6 meses de edad⁴⁶. En este modelo, la eplerenona no modificaba la presión arterial, pero aumentaba la fracción de eyección del VI y reducía significativamente la hipertrofia y la fibrosis cardiaca, a la vez que disminuía la expresión de colágeno tipo I y III. Estos resultados confirmaban el papel de los mineralocorticoides en la génesis de las alteraciones de la estructura y función ventriculares y que su bloqueo por la eplerenona representa una buena alternativa terapéutica.

La eplerenona también ha demostrado su eficacia para reducir la HVI en pacientes hipertensos. En un estudio comparativo, el tratamiento durante 9 meses con eplerenona se acompañaba de una reducción de la

masa del VI similar a la producida por el enalapril (14,5 frente a 19,7 g); sin embargo, la asociación de ambos era más efectiva que la eplerenona en monoterapia (27,2 g; p = 0,007). Por otro lado, en el estudio EPHEBUS¹⁸ se demostró que, al cabo de un mes del infarto de miocardio, los pacientes tratados con eplerenona presentaban un menor aumento en los valores plasmáticos del propéptido N-terminal del procolágeno tipo III (PIIINP)⁵¹.

Efectos en la disfunción endotelial

La aldosterona inhibe la vasodilatación endotelio-dependiente producida por la acetilcolina y el aumento de las concentraciones plasmáticas de aldosterona se relaciona con el desarrollo de disfunción endotelial, tanto en modelos animales⁵² como en voluntarios sanos⁵³ y en pacientes con hipertensión^{54,55} o con insuficiencia cardiaca⁴⁷. Ello se ha atribuido a su capacidad para inhibir la síntesis y la liberación endotelial, y para aumentar la degradación del óxido nítrico^{52,56}.

La eplerenona mejora la vasodilatación endotelio-dependiente, un efecto que parece ser consecuencia de la inhibición de la actividad de la NADPH (fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido reducida) oxidasa, lo que disminuye la formación de radical superóxido y el estrés oxidativo vascular⁵⁷, y de un aumento en la expresión de la NOS3, que se encuentra inhibida en diversos modelos de disfunción endotelial⁵⁸⁻⁶⁰. Recientemente, se ha descrito que la disfunción endotelial producida por la aldosterona estaba mediada a través de la vía de las Rho-quinas y que la eplerenona mejoraba la función endotelial a través de una inhibición de la Rho-quinasa y de un aumento en la expresión de la NOS3⁶¹. La mejoría de la función endotelial producida por la eplerenona se ha confirmado en ratas con insuficiencia cardiaca y en modelos de arteriosclerosis, observándose que su efecto se potenciaba cuando se asociaba con un IECA^{58,62}. En estos casos, la eplerenona normalizaba la producción de radical superóxido por la pared vascular y aumentaba la expresión de NOS3⁵⁸.

La eplerenona también revertía la disfunción endotelial en ratas espontáneamente hipertensas que desarrollan ictus de forma espontánea (SHRSP) tratadas con una dieta rica en sal, y este efecto se acompañaba de una disminución en el cociente media/luz vascular, del peso y del contenido de colágeno en el ventrículo de los animales⁶³. Sin embargo, este efecto no se observaba en los animales tratados con una dieta normal o baja en Na⁺.

Efectos en la insuficiencia cardiaca

La aldosterona está implicada en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca, ya que promueve la retención de Na⁺ e interviene en el proceso de remodelado del ventrículo (dilatación, hipertrofia, fibrosis) que se produce tras un infarto de miocardio.

En un modelo de isquemia-reperfusión coronaria realizado en corazones aislados y perfundidos de rata, la aldosterona deprimía la recuperación de la función ventricular, efecto que era revertido por la eplerenona³⁹. En ratas en las que se realizaba una ligadura permanente de la coronaria izquierda se producía un proceso de cicatrización caracterizado por expansión del área infartada y aumento en los valores de colágeno. En este modelo, la eplerenona no modificaba el aumento de colágeno en la zona infartada, pero sí su acumulación reactiva en el miocardio viable⁶⁴.

En un modelo canino de insuficiencia cardíaca, inducido en perros tras microembolización coronaria, la eplerenona prevenía el aumento de la presión y del volumen telesistólicos, la esfericidad y la disminución de la fracción de eyección del VI⁶⁵. Estos cambios se asociaban con una disminución de la fibrosis intersticial, de la hipertrofia cardíaca y de la expresión de las gelatinasas (melatoproteinasas 2 y 9) y con un marcado aumento en la transcripción del factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF). Esta inhibición de las gelatinasas, que se encontraban elevadas en la insuficiencia cardíaca, sería la causante de la reducción de la fibrosis intersticial y, quizá, junto con el aumento del bFGF, podría explicar el incremento de la densidad capilar coronaria producido por la eplerenona, observado en este modelo experimental. Igualmente, en ratas con infarto de miocardio, la eplerenona inhibía el remodelado y aumentaba la fracción de eyección del VI, a la vez que reducía la fibrosis reactiva intersticial, quizás como consecuencia del aumento del bFGF^{66,67}.

El estudio EPHEBUS¹⁸ comparó el efecto a largo plazo de la eplerenona en 3.313 pacientes con disfunción ventricular sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$) postinfarto de miocardio frente a 3.319 tratados con placebo. En el grupo tratado con la eplerenona se observó una disminución significativa en la muerte/hospitalización cardiovascular, muerte súbita y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. El efecto de la eplerenona fue consistente en todos los subgrupos (sexo, edad, diabetes y fracción de eyección basal), así como en pacientes tratados con fármacos recomendados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y en la prevención secundaria del infarto de miocardio (aspirina, IECA, bloqueadores beta y estatinas). Estos resultados han sido la base para aprobar la utilización de la eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca postinfarto de miocardio. Este efecto beneficioso de la eplerenona puede atribuirse a diversos mecanismos, como su acción diurética, la mejoría del equilibrio electrolítico y el control de la activación neurohormonal, en particular, al bloqueo de los efectos de la aldosterona.

Efectos neurohumorales

El tratamiento con la eplerenona (25-200 mg/día) produce un aumento dosis-dependiente de las concen-

traciones plasmáticas de renina y aldosterona. Sin embargo, este aumento de los valores de aldosterona no produce efectos deletéreos, ya que el MR se encuentra bloqueado por la eplerenona³⁰. La espironolactona aumenta los valores plasmáticos de renina más que la eplerenona, mientras que su efecto en la aldosterona es menor que el de la eplerenona³⁵. Por el contrario, los IECA y los ARA-II aumentan los valores de la renina y disminuyen los de la aldosterona en las primeras 6 semanas, pero los valores de aldosterona vuelven posteriormente a los previos al tratamiento^{21,33}.

La aldosterona bloquea la recaptación neuronal de la noradrenalina y aumenta el tono simpático, mientras que la eplerenona aumenta dicha recaptación y disminuye los valores plasmáticos de noradrenalina⁴⁹. El bloqueo de los RM también mejora la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la función de los barorreceptores, y disminuye el tono simpático central^{68,69}. Ello se traduce en una reducción del aumento de la frecuencia cardíaca que se produce en las horas que preceden y siguen al despertar⁶⁸.

Acciones antiarrítmicas

La aldosterona puede producir arritmias cardíacas por varios mecanismos: *a*) produce fibrosis intersticial, que disminuye la velocidad de propagación del impulso cardíaco y facilita la aparición de arritmias por re-entrada; *b*) potencia las acciones cardíacas de las catecolaminas; *c*) en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca, reduce la actividad de los barorreceptores y disminuye la variabilidad de la frecuencia cardíaca, efectos que confirman un aumento del tono simpático cardíaco, y *d*) por último, la aldosterona produce hipopotasemia e hipomagnesemia. La eplerenona antagoniza estas acciones de la aldosterona y, por tanto, debería ejercer acciones antiarrítmicas, algo que se ha señalado para explicar la menor incidencia de muerte súbita cardíaca observada en el estudio EPHEBUS¹⁸. Recientemente, se ha demostrado que la espironolactona y su metabolito activo, la canrenona, inhiben los canales hKv1.5, Kv4.3, Kv11.1 (HERG) y Kv7.1 + minK, que generan las corrientes de salida de K⁺ transitoria (I_{to1}) y los componentes ultrarrápido (I_{Kur}), rápido (I_{Kr}), y lento (I_{Ks}) de la corriente rectificadora tardía^{2,70,71}. Este bloqueo de los canales de K⁺ cardíacos podría explicar la prolongación de los potenciales de acción y del intervalo QT de ECG descritos con el ácido canrenoico⁷² y podrían traducirse en una menor dispersión de la repolarización ventricular⁷³.

Efectos antiinflamatorios

La aldosterona está implicada en la génesis de diversos procesos inflamatorios cardíacos y vasculares⁷⁴. En ratas hipertensas unifrectomizadas y que recibían aldosterona y sal (NaCl al 1% en el agua de bebida) se

podía observar: *a*) lesiones cardíacas, caracterizadas por fibrosis intersticial, hipertrofia, áreas de necrosis e infiltrados de monocitos y macrófagos; *b*) alteraciones coronarias (fibrosis perivascular, necrosis fibrinoide de la capa media de los vasos de pequeño calibre, infiltración leucocitaria intersticial), y *c*) un aumento en la expresión de diversos marcadores inflamatorios, como ciclooxigenasa 2 (COX-2), osteopontina, proteína quimiotáctica de macrófagos (MCP-1) y diversas moléculas de adhesión (intracelular 1 o ECAM-1, vascular o VCAM-1)^{14,27,75,76}. En este modelo, la eplerenona reducía la presión arterial, la fibrosis cardíaca (valores de colágeno intersticial y de hidroxiprolina), las alteraciones coronarias y cardíacas (fibrosis intersticial), así como el aumento de la expresión de COX-2, MCP-1 y osteopontina^{76,77}. Se observaron resultados similares en otro modelo en el que a los animales eran crónicamente tratados con L-NAME^{14,39,78}. En otro estudio realizado en ratas unifrectomizadas tratadas con desoxicorticosterona, la eplerenona revertía la fibrosis cardíaca intersticial y perivascular y el proceso inflamatorio, y disminuía la expresión de COX-2, osteopontina y ED-1, un marcador de infiltración leucocitaria⁷⁹. La eplerenona, además, disminuía la expresión de diversas subunidades (p22^{phox}, gp91^{phox}, NOX-1) de la NADPH oxidasa; ello se traducía en una reducción en la producción de especies reactivas de oxígeno (anión superóxido), lo que explicaría, entre otras, la reversión de la disfunción endotelial producida por la eplerenona. Es importante reseñar que la eplerenona también reducía significativamente los valores de osteopontina en los pacientes del estudio EPHEUS⁸⁰.

Efectos cerebrovasculares

La hipertensión arterial es un factor de riesgo para el desarrollo de accidentes cerebrovasculares y la aldosterona está implicada en la génesis de esta enfermedad^{5,81}. La estimulación de los RM del núcleo paraventricular y de la amígdala produce un aumento de la ingesta de sal y facilita el desarrollo de hipertensión sal-sensible⁸, mientras que el bloqueo de dichos receptores reduce los valores tensionales. En ratas SHRSP, el captopril reducía la incidencia de ictus siempre y cuando las concentraciones de la aldosterona permanecieran bajas⁸². En este mismo modelo, el bloqueo de los RM (10 mg/kg/día de espironolactona) reducía marcadamente la incidencia de ictus y, por tanto, la mortalidad⁸³, así como el tamaño del infarto cerebral⁸⁴. Además, los pacientes con aldosteronismo primario tienen un mayor riesgo de desarrollar ictus que los que presentan hipertensión esencial^{7,39}.

La eplerenona prevenía el daño cerebral en estos modelos animales. Así, en ratas espontáneamente hipertensas tratadas durante 9 semanas con NaCl al 1% aumentaba la incidencia de ictus y, como consecuencia, la muerte prematura de los animales (al cabo de

unas 15 semanas); sin embargo, la administración de eplerenona (100 mg/kg/día) reducía marcadamente las lesiones (hemorragias focales, necrosis fibrinoide en los vasos cerebrales) y los problemas neurológicos, lo que se acompañaba de una menor incidencia de ictus y un aumento de la supervivencia de los animales^{14,29,39}.

Efectos renales

Clásicamente se ha considerado que la AII es el principal mediador del SRAA implicado en la génesis de nefropatías. Sin embargo, estudios experimentales y clínicos han demostrado que la aldosterona desempeña un importante papel renal, tanto por sus efectos hemodinámicos como por su acción celular directa^{39,85,86}.

En voluntarios sanos, la acción de la aldosterona sobre la reabsorción de Na⁺ en los túbulos distal y colector es generalmente transitoria. Sin embargo, en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca, la aldosterona puede producir una importante retención de Na⁺ y agua⁵, que cursa con edemas, y con una pérdida de K⁺, Mg²⁺ y Ca²⁺. Por otro lado, en ratas tratadas con aldosterona y una dieta rica en NaCl (0,9%) se producen un marcado aumento de la presión arterial y numerosas alteraciones renales, tales como proteinuria, esclerosis glomerular y vascular, necrosis fibrinoide, infiltración leucocitaria intersticial, hipertrofia de la media arteriolar, trombosis glomerular, proliferación del tejido conectivo perivascular y lesiones tubulares^{75,85}. Estos hallazgos confirman el papel de la aldosterona en la génesis de diversas nefropatías.

La eplerenona no modifica la hemodinámica renal o la velocidad de filtración glomerular y ejerce una discreta acción diurética, ya que tan sólo elimina un 5% de la fracción de Na⁺ filtrada por el glomérulo, si bien su eficacia depende del papel que la aldosterona esté ejerciendo en la retención de Na⁺ y agua. En diversos modelos animales, el bloqueo de los RM con eplerenona protege la función renal, con lo que disminuyen la proteinuria y las lesiones renales, y esta acción es independiente de la antihipertensiva³⁹. En ratas con nefrectomía unilateral que recibían NaCl en el agua de bebida, el aumento de los valores plasmáticos de aldosterona se relacionaba con un aumento de la proteinuria y con el desarrollo de lesiones glomeruloescleróticas⁵; estas alteraciones eran inhibidas por la eplerenona. En SHRSP, la administración de eplerenona (100 mg/kg/día, durante 5 semanas) prevenía el desarrollo de proteinuria y las lesiones glomerulares y vasculares (arteriopatía renal), a pesar de que apenas sí modificaba la presión arterial⁸⁶. En ratas Wistar, tratadas con L-NAME, AII y una dieta rica en NaCl, la eplerenona reducía significativamente la proteinuria y las lesiones vasculares renales (necrosis fibrinoide, necrosis glomerular, dilatación tubular, engrosamiento de la capa media de las arterias de pequeño calibre y arteriolas) de una manera similar a la observada en animales

adrenalectomizados²⁷. En estos modelos también se observaba que la eplerenona inhibía marcadamente la expresión de diversos genes proinflamatorios antes mencionados (MCP-1, IL-1 β , IL-6, osteopontina)^{8,39,75}. Asimismo, en ratas en las que se sobreexpresan los genes humanos de renina y angiotensinógeno (dTGR), la eplerenona reducía la albuminuria y su efecto protector renal se acompañaba de una reducción en los valores de los factores de transcripción AP-1 y NF- κ B y en la infiltración leucocitaria renal⁸⁷. Por otro lado, en riñones de ratas Dahl sal-sensibles hipertensas aumenta la expresión del receptor para las lipoproteínas de baja densidad oxidadas tipo-lectina (LOX-1), de diversas moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) y la actividad de diversas proteincinasas (MAPK y Rho cinasa)⁶¹. La eplerenona inhibía la expresión de todas estas moléculas de adhesión en la corteza renal, así como las vías de señalización PKC-MAPK y la Rho cinasa, a la vez que aumentaba la de la NOS3. Estos efectos se traducían en una mejoría de la disfunción endotelial renal, la glomeruloesclerosis y la proteinuria.

De estos estudios se concluye que el mecanismo reno protector de la eplerenona sería la consecuencia, fundamentalmente, de sus acciones citoprotectoras, antifibróticas y antiinflamatorias^{39,75}. Por otro lado, diversos ensayos clínicos han confirmado la presencia de una relación directa entre el aumento de las concentraciones plasmáticas de aldosterona y el deterioro de la función renal en pacientes hipertensos⁸⁶. Más aún, los pacientes con aldosteronismo primario e hipertensión arterial presentan cifras de albuminuria superiores a las de los que sólo tiene hipertensión esencial.

Se ha comparado el efecto nefroprotector de la eplerenona y el amlodipino en pacientes hipertensos con microalbuminuria, y se ha observado que la eplerenona producía una mayor disminución del cociente albúmina/creatinina urinaria (ACU) que el amlodipino (-52,3 frente a -10,4%)³¹. En otro estudio en el que se comparaban los efectos de eplerenona, enalapril o la combinación de ambos, en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria, también la eplerenona disminuía el ACU de manera más marcada que el enalapril⁸⁸. Sin embargo, el efecto de ambos fármacos era aditivo, ya que en los pacientes tratados con la combinación se producía una mayor disminución del ACU que en los tratados con ambos fármacos por separado. Estos resultados fueron confirmados en otros 2 estudios clínicos. En el 4-E³⁸, la eplerenona, el enalapril o su asociación disminuían significativamente el índice ACU tras 9 meses de tratamiento y este efecto era aditivo, mientras que en el estudio de Williams et al³³, realizado en pacientes con microalbuminuria, tanto la eplerenona como el enalapril disminuían significativamente el ACU. Otros 2 estudios analizaron los efectos de la eplerenona en pacientes hipertensos con neuropatía diabética y observaron que la eplerenona reducía el ACU

más que el enalapril⁸⁹; además, la combinación de ambos fármacos producía una reducción del ACU superior a la observada con cada fármaco en monoterapia. Por lo tanto, la eplerenona, en monoterapia o combinada con un IECA, tiene propiedades nefroprotectoras y es un fármaco muy útil en pacientes hipertensos con nefropatías.

Otras acciones

La aldosterona puede contribuir a los estados protrombóticos por aumentar los valores de PAI-1, un efecto que es inhibido por los antagonistas de los MR⁵.

Propiedades farmacocinéticas

La eplerenona se absorbe rápidamente tras su administración oral, aunque se desconoce su biodisponibilidad absoluta. Por esta vía, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) al cabo de 1,5-2 h y estables al cabo de 2 días^{29,90}. Las $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva (ABC) de las concentraciones plasmáticas son dosis-dependientes cuando la eplerenona se administra en dosis comprendidas entre 25 y 100 mg; sin embargo, esta relación lineal desaparece cuando se utilizan dosis superiores, ya que la solubilidad del fármaco en medio acuoso es baja. La absorción de la eplerenona no se modifica por la ingestión de alimentos^{45,64,91}.

La eplerenona se une en un 49% a proteínas plasmáticas, principalmente a la α 1-glucoproteína ácida y, en menor medida, a la albúmina^{29,91}. En voluntarios sanos y en pacientes hipertensos, el volumen aparente de distribución de la eplerenona está comprendido entre 43 y 90 l⁽⁹¹⁾. La mayor parte del fármaco absorbido se biotransforma en el hígado a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), eliminándose en forma de metabolitos inactivos por orina (67%) y heces (32%)^{8,45}. En diversas especies animales se han identificado 2 metabolitos inactivos de la eplerenona, la 6 β -hidroxieplerenona y la 21-hidroxieplerenona; en el hombre se forma otro metabolito inactivo, la forma abierta de la lactona de la eplerenona (SC-70303), que se encuentra en un 5% en la orina y en un 2,5% en las heces⁹². La eplerenona inalterada en la orina sólo representa el 1,7% y en las heces, menos del 0,8% de la fracción absorbida⁶⁴. La semivida de eliminación de la eplerenona es de 4-6 h y el aclaramiento plasmático del fármaco es de 10 l/h²⁹. La eplerenona no se elimina por diálisis renal⁶⁴.

Farmacocinética en poblaciones especiales. No se ha demostrado que haya diferencias en las propiedades farmacocinéticas de la eplerenona entre varones y mujeres. Sin embargo, sí que se ha observado un aumento de las $C_{m\acute{a}x}$ (22%) y del ABC (45%) en adultos mayores de 65 años con respecto a los valores encontrados en la población de 18-45 años. No disponemos de suficientes ensayos clínicos en pacientes pediátricos, por

TABLA 3. Reacciones adversas en el estudio EPHEUS

Reacciones adversas	Eplerenona (n = 3.307)	Placebo (n = 3.301)	p
≥ 1 efecto secundario	2.608 (78,9%)	2.623 (79,5%)	0,57
Alteraciones menstruales	0,4%	0,4%	1
Ginecomastia	12 (0,5%)	14 (0,6%)	0,70
Impotencia	21 (0,9%)	20 (0,9%)	1
Trastornos gastrointestinales	659 (19,9%)	583 (17,7%)	0,02 ^a
Trastornos respiratorios	729 (22,0%)	803 (24,3%)	0,03
Trastornos del sistema nervioso	492 (14,9%)	449 (13,6%)	0,14
Trastornos psiquiátricos	238 (7,2%)	272 (8,2%)	0,12
Neoplasia	57 (1,7%)	58 (1,8%)	0,93
Trastornos musculoesqueléticos	209 (6,3%)	213 (6,5)	0,84
Trastornos del tracto urinario	473 (14,3%)	419 (12,7%)	0,06
Trastornos metabólicos	568 (17,2%)	635 (19,2%)	0,03
Hipoglucemia	20 (0,6%)	35 (1,1)	0,04 ^b
Hiperpotasemia	113 (3,4%)	66 (2,0%)	< 0,001 ^a
Hiperpotasemia grave (K ≥ 6 mmol/l)	180 (5,5%)	126 (3,9%)	0,002 ^a
Hipopotasemia grave (K < 3,5 mmol/l)	273 (8,4%)	424 (13,1)	< 0,001

^aIncidencia significativamente mayor en el grupo tratado con eplerenona que en el control (p < 0,05).

^bIncidencia significativamente mayor en el grupo tratado con placebo que en el de eplerenona (p < 0,05).

Tomada de Pitt B et al¹⁸.

lo que desconocemos sus parámetros farmacocinéticos en esta población; sin embargo, en un estudio realizado en pacientes con hipertensión moderada no se encontraron diferencias farmacocinéticas entre los pacientes de 2-16 años y los adultos (18-65 años)⁹¹. Se ha demostrado que hay diferencias en los valores farmacocinéticos según la raza; así, en la población negra, los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ y del ABC se encuentran disminuidos en un 19 y un 26%, respectivamente, con respecto a la población caucásica. Sin embargo, no hay diferencias entre pacientes japoneses y caucásicos²⁹.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ y del ABC se encuentran aumentados en un 24 y un 38%, respectivamente. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) estos valores aumentan en un 4 y un 42%, y en pacientes con insuficiencia cardiaca en un 38 y un 30%, respectivamente. Sin embargo, no es necesario reajustar la dosis del fármaco en estas circunstancias⁴⁵.

Reacciones adversas

La eplerenona es un fármaco bien tolerado por pacientes hipertensos o con insuficiencia cardiaca. En el estudio EPHEUS¹⁸, la incidencia de reacciones adversas era muy similar en los grupos tratados con eplerenona y con placebo (tabla 3). Las reacciones adversas en este estudio causaron el abandono del tratamiento de un 4,4% de los pacientes tratados con la eplerenona y de un 4,3% del grupo control, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de reacciones adversas en función de la edad, el sexo o la raza del paciente.

La principal reacción adversa producida por la eplerenona fue la hiperpotasemia grave (≥ 6 mEq/l), que aparecía en el 5,5% de los pacientes tratados con la eplerenona (el 3,9% en el grupo placebo; p = 0,002). El riesgo de hiperpotasemia estaba directamente relacionado con el aclaramiento de creatinina (ClCr)⁹³. Así, en los pacientes con un ClCr basal < 50 ml/min, la incidencia de hiperpotasemia grave era del 10,1% en el grupo de la eplerenona y del 5,9% en el grupo placebo (p = 0,006), mientras que en los que presentaban un ClCr ≥ 59 ml/min, la incidencia era del 4,6 y del 3,5%, respectivamente (p = 0,04). La frecuencia y la gravedad de la hiperpotasemia durante el tratamiento con la eplerenona aumentaba en pacientes con insuficiencia renal, diabetes y microalbuminuria.

En pacientes tratados con la espironolactona, las principales reacciones adversas estaban relacionadas con el bloqueo de otros receptores esteroideos, como los de glucocorticoides, andrógenos y progesterona. En el estudio RALES¹⁷, la espironolactona producía un aumento significativo en la incidencia de ginecomastia y de mastodinia (el 10 y el 2%, respectivamente), mientras que en el EPHEUS¹⁸, la incidencia de ginecomastia producida por la eplerenona no era significativamente distinta que la del grupo control (el 0,5 frente al 0,6% en el grupo control) al igual que no lo era la mastodinia (el 0,1 frente al 0,3% en pacientes grupo control) (fig. 6). Aunque hay algunos estudios en los que el tratamiento con la eplerenona parecía producir una mayor incidencia de este tipo de reacciones adversas (2,5%)^{33,38,89}, en otros estudios^{30,31,34-36,45,94} no se observó un aumento en la incidencia de ginecomastia, impotencia o alteraciones menstruales en el grupo tratado con eplerenona con respecto al grupo control.

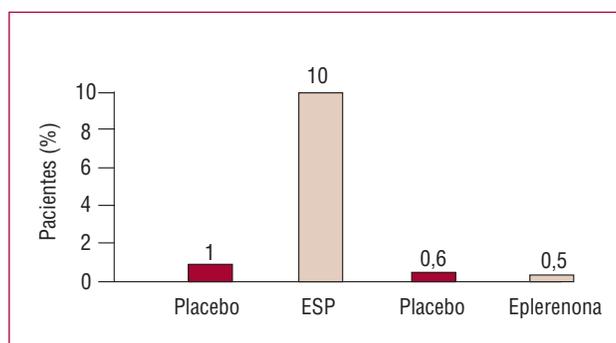


Fig. 6. Incidencia de ginecomastia en pacientes tratados con la espironolactona, la eplerenona y placebo en los estudios RALES¹⁷ y EPHEsus¹⁸, respectivamente.

ESP: espironolactona.

En dosis de 50 mg/día, la eplerenona puede aumentar los valores plasmáticos de colesterol (0,4 mg/dl), triglicéridos (7,1 mg/dl) y creatinina (0,01 mg/dl)⁹³. También puede aumentar la incidencia de hiperuricemia, observándose concentraciones de ácido úrico > 9 mg/dl en el 0,3% de los pacientes⁴⁵. La eplerenona produce una disminución dosis-dependiente de la natriemia (0,7 mEq/l en la dosis de 50 mg/día), que en un 2,3% de los pacientes puede alcanzar valores < 135 mEq/l^{34,45,93}. Por otro lado, aunque en el 0,6% de los pacientes las concentraciones de transaminasas fueron 3 veces superiores a las que se encontraban en los grupos control, no se observó ningún caso de insuficiencia hepática⁸⁹.

Otras reacciones adversas que pueden estar directamente relacionadas con la administración del fármaco son: tos (3,1%), infecciones del tracto respiratorio (6,7-8,1%), cefaleas (11,6-16,4%) y dolores no específicos (6%)^{5,30,31,38}. Finalmente, el tratamiento con la eplerenona no producía cambios en la contractilidad y la velocidad de conducción cardiaca ni en los parámetros que definen el electrocardiograma^{38,93}.

Interacciones medicamentosas

La eplerenona se biotransforma por la isoforma CYP3A4 y su administración con otros fármacos que inhiben la actividad de la enzima (antifúngicos [ketoconazol, itraconazol, fluconazol], verapamilo, diltiazem, algunos macrólidos [eritromicina, claritromicina, telitromicina], inhibidores de proteasas [saquinavir, ritanovir, nelfinavir], amiodarona, nefazadona, zumo de pomelo) puede aumentar la $C_{máx}$ y el ABC de la eplerenona entre 1,5 y 5 veces^{91,95}. Por ello, se recomienda que en los pacientes tratados con estos fármacos la dosis inicial de la eplerenona se reduzca a 25 mg/día. Por el contrario, los inductores del CYP3A4 (*Hipericum perforatum*), rifampicina, carbamacepina, fenitoína y fenobarbital disminuyen el ABC de la eplerenona en un 30%^{91,93,95}.

Por el riesgo de producir hiperpotasemia, no se debe administrar la eplerenona con suplementos de K^+ , diuréticos ahorradores de K^+ (amilorida, espironolactona y triamtereno) o con otros fármacos que aumenten la potasemia (IECA, ARA-II, trimetoprim). Si fuera necesaria su asociación con este tipo de fármacos, deberán realizarse controles periódicos de la potasemia^{38,45,95}. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede contrarrestar, en parte, el efecto antihipertensivo de la eplerenona y agravar los edemas. Además, en pacientes con insuficiencia cardiaca, en los que hay un cierto grado de deterioro de la función renal, los AINE pueden aumentar el riesgo de hiperpotasemia. El tratamiento con ciclosporina y tacrolimus puede producir insuficiencia renal e hiperpotasemia, por lo que, si se asocian con eplerenona, deberán controlarse tanto los valores plasmáticos de K^+ como la función renal.

La asociación de eplerenona con bloqueadores α_1 -adrenérgicos (prazosina y alfuzosina), antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, amifostina y baclofeno incrementa el efecto antihipertensivo de la eplerenona y, por tanto, el riesgo de producir hipotensión postural. Su asociación con glucocorticoides y tetracosactida, que facilitan la retención de Na^+ y agua, puede disminuir el efecto antihipertensivo de la eplerenona.

Contraindicaciones

La eplerenona está contraindicada en pacientes con concentraciones plasmáticas de $K^+ > 5,5$ mEq/l o un $ClCr \leq 30$ ml/min, y en varones con valores de creatinina plasmática > 2 mg/dl (mujeres con valores > 1,8 mg/dl), así como en pacientes tratados con inhibidores potentes de la CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, nefazadona, troleandomicina, claritromicina, ritanovir, nelfinavir) o que presenten hipersensibilidad al fármaco⁹⁵. No se aconseja el tratamiento de mujeres embarazadas con eplerenona, ya que desconocemos sus efectos en estas circunstancias. La Food and Drug Administration, en su clasificación de fármacos teratogénicos considera que la eplerenona es un fármaco tipo B, ya que desconocemos el posible riesgo de teratogenia en humanos, a pesar de que los datos obtenidos en animales de experimentación son favorables. Sólo se podrá utilizar si el posible beneficio materno fuera mayor que el riesgo potencial para el feto. Tampoco se recomienda el uso de la eplerenona en madres lactantes, ya que desconocemos la concentración de la eplerenona que se puede alcanzar en la leche materna y los estudios en animales han demostrado que el fármaco puede eliminarse por esta vía. Como ya hemos señalado, desconocemos la seguridad y la eficacia en la población pediátrica, por lo que se desaconseja su uso.

Indicaciones terapéuticas y dosificación

La indicación terapéutica aprobada para la eplerenona es como fármaco añadido a la terapia estándar para

reducir la mortalidad y la morbilidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción sistólica ventricular izquierda y signos clínicos de insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio reciente. Sobre la base de los resultados del estudio EPHESES, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 25 mg/día en una sola toma; esta dosis podrá incrementarse hasta 50 mg/día siempre que los valores plasmáticos de K^+ y $ClCr$ lo permitan. La dosificación se realizará según las concentraciones plasmáticas de K^+ , que deben determinarse antes de iniciar el tratamiento, a la semana y al mes de iniciar el tratamiento o tras realizar un ajuste de dosis. Si las concentraciones plasmáticas de K^+ están entre 5 y 5,4 mEq/l se puede mantener la dosis de eplerenona. Si los valores plasmáticos se sitúan en 5,5-5,9 mEq/l o los de creatinina son $> 2,5$ mg/dl, se disminuirá la dosis de 50 a 25 mg/día, y si la dosis es de 25 mg/día, se pasará a 25 mg cada 2 días o se suspenderá el tratamiento. Si los valores plasmáticos de K^+ son > 6 mEq/l o los de creatinina $> 4,0$ mg/dl, se suspenderá el tratamiento. Se puede reiniciar el tratamiento con una dosis de 25 mg cada 2 días una vez que los valores de K^+ estén por debajo de 5,0 mEq/l.

BIBLIOGRAFÍA

1. Timmermans P, Wong P, Chiu A, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev.* 1993;45:205-51.
2. Delpón E, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Tamargo J. Angiotensin II, angiotensin II antagonists and spironolactone and their modulation of cardiac repolarization. *Trends Pharmacol Sci.* 2005; 26:155-61.
3. Sica DA. Aldosterone receptor blockade: a therapy resurrected. *Heart Dis.* 2003;5:85-8.
4. Moore TD, Nawarskas JJ, Anderson JR. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist for hypertension and heart failure. *Heart Dis.* 2003;5:354-63.
5. Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res.* 2004;61:663-70.
6. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg.* 1964;107:159-72.
7. Takeda R, Matsubara T, Miyamori I, Hatakeyama H, Morise T. Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. The Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. *J Endocrinol Invest.* 1995;18:370-3.
8. Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ.* 2002;26:8-20.
9. Williams GH. Aldosterone biosynthesis, regulation and classical mechanism of action. *Heart Fail Rev.* 2005;10:7-13.
10. Goodman DB, Allen JE, Rasmussen H. On the mechanism of action of aldosterone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1969;64:330-7.
11. Vallon V, Huang DY, Grahmmer F, Wyatt AW, Osswald H, Wulff P, et al. SGK1 as a determinant of kidney function and salt intake in response to mineralocorticoid excess. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289:R395-401.
12. Zecevic M, Heitzmann D, Camargo SM, Verrey F. SGK1 increases Na,K -ATP cell-surface expression and function in *Xenopus laevis* oocytes. *Pflugers Arch.* 2004;448:29-31.
13. Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev.* 2005;26:313-21.
14. Rocha R, Stier CT Jr. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12:308-14.
15. Boldyreff B, Wehling M. Rapid aldosterone actions: from the membrane to signaling cascades to gene transcription and physiological effects. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;85:375-81.
16. Boldyreff B, Wehling M. Aldosterone: refreshing a slow hormone by swift action. *News Physiol Sci.* 2004;19:97-100.
17. 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.
18. 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.
19. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation.* 1999;100:1056-64.
20. Garthwaite SM, McMahon EG. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;217:27-31.
21. Weinberger MH, White WB, Ruilope LM, MacDonald TM, Davidson RC, Roniker B, et al. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *Am Heart J.* 2005;150:426-33.
22. de Gasparo M, Joss U, Ramjoue HP, Whitebread SE, Haenni H, Schenkel L, et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization *in vivo* and *in vitro*. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987; 240:650-6.
23. Alzamora R, Marusic ET, González M, Míchea L. Nongenomic effect of aldosterone on Na^+ , K^+ -adenosine triphosphatase in arterial vessels. *Endocrinology.* 2003;144:1266-72.
24. Callera GE, Touyz RM, Tostes RC, Yogi A, He Y, Malkinson S, et al. Aldosterone activates vascular p38MAP kinase and NADPH oxidase via c-Src. *Hypertension.* 2005;45:773-9.
25. Míchea L, Delpiano AM, Hirschfeld C, Lobos L, Lavandero S, Marusic ET. Eplerenone blocks nongenomic effects of aldosterone on the Na^+/H^+ exchanger, intracellular Ca^{2+} levels, and vasoconstriction in mesenteric resistance vessels. *Endocrinology.* 2005; 146:971-2.
26. Levy DG, Rocha R, Funder JW. Distinguishing the antihypertensive and electrolyte effects of eplerenone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2736-40.
27. 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.
28. Ward MR, Kanellakis P, Ramsey D, Funder J, Bobik A. Eplerenone suppresses constrictive remodeling and collagen accumulation after angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation.* 2001;104:467-72.
29. Stier CT Jr. Eplerenone: a selective aldosterone blocker. *Cardiovasc Drug Rev.* 2003;21:169-84.
30. White WB, Carr AA, Krause S, Jordan R, Roniker B, Wille O. Assessment of the novel selective aldosterone blocker eplerenone using ambulatory and clinical blood pressure in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2003;92:38-42.
31. 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.
32. Hollenberg NK, Williams GH, Anderson R, Akhras KS, Bittman RM, Krause SL. Symptoms and the distress they cause: comparison of an aldosterone antagonist and a calcium channel blocking agent in patients with systolic hypertension. *Arch Intern Med.* 2003;163:1543-8.

33. 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.
34. 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.
35. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15:709-16.
36. Krum H, Nolly H, Workman D, He W, Roniker B, Krause S, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension.* 2002;40:117-23.
37. 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.
38. 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.
39. Rudolph AE, Rocha R, McMahon EG. Aldosterone target organ protection by eplerenone. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;217:229-38.
40. Brilla CG, Rupp H, Funck R, Maisch B. The renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial collagen matrix remodelling in congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1995;16 Suppl O:107-9.
41. Sun Y, Ramirez FJ, Weber KT. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion. *Cardiovasc Res.* 1997;35:138-47.
42. Ramirez FJ, Sun Y, Weber KT. Myocardial fibrosis associated with aldosterone or angiotensin II administration: attenuation by calcium channel blockade. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30:475-83.
43. Brown NJ, Kim KS, Chen YQ, Blevins LS, Nadeau JH, Meranze SG, et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:336-44.
44. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003;115:41-6.
45. Davis KL, Nappi JM. The cardiovascular effects of eplerenone, a selective aldosterone-receptor antagonist. *Clin Ther.* 2003;25: 2647-68.
46. Qin W, Rudolph AE, Bond BR, Rocha R, Blomme EA, Goellner JJ, et al. Transgenic model of aldosterone-driven cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res.* 2003;93:69-76.
47. Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Taes Y, Clement DL, Morgan D, et al. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J.* 1998;19:1371-6.
48. Satoh M, Nakamura M, Saitoh H, Satoh H, Akutsa T, Iwasaka J, et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) expression and myocardial fibrosis in the failing human heart. *Clin Sci (Lond).* 2002; 102:381-6.
49. Fraccarollo D, Galuppo P, Hildemann S, Christ M, Ertl G, Bauersachs J. Additive improvement of left ventricular remodeling and neurohormonal activation by aldosterone receptor blockade with eplerenone and ACE inhibition in rats with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:1666-73.
50. Wahed MI, Watanabe K, Ma M, Yamaguchi K, Takahashi T, Tachikawa H, et al. Effects of eplerenone, a selective aldosterone blocker, on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in rats with dilated cardiomyopathy. *Pharmacology.* 2005;73:81-8.
51. Zannad F, Radauceanu A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure. *Heart Fail Rev.* 2005;10:71-8.
52. Ikeda U, Kanbe T, Nakayama I, Kawahara Y, Yokoyama M, Shimada K. Aldosterone inhibits nitric oxide synthesis in rat vascular smooth muscle cells induced by interleukin-1 beta. *Eur J Pharmacol.* 1995;290:69-73.
53. 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.
54. Blacher J, Amah G, Girerd X, Kheder A, Ben Mais H, London GM, et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1997;10: 1326-34.
55. Rietzschel E, Duprez DA, De Buyzere ML, Clement DL. Inverse relation between aldosterone and venous capacitance in chronically treated congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2000;85:977-80.
56. Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;101:594-7.
57. 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.
58. Schafer A, Fraccarollo D, Hildemann SK, Tas P, Ertl G, Bauersachs J. Addition of the selective aldosterone receptor antagonist eplerenone to ACE inhibition in heart failure: effect on endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2003;58:655-62.
59. Quaschnig T, Ruschitzka F, Shaw S, Luscher TF. Aldosterone receptor antagonism normalizes vascular function in liquorice-induced hypertension. *Hypertension.* 2001;37:801-5.
60. Sanz-Rosa D, Oubina MP, Cediel E, Heras NL, Aragoncillo P, Balfagón G, et al. Eplerenone reduces oxidative stress and enhances eNOS in SHR: vascular functional and structural consequences. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7:1294-301.
61. Kobayashi N, Hara K, Tojo A, Onozato ML, Honda T, Yoshida K, et al. Eplerenone shows renoprotective effect by reducing LOX-1-mediated adhesion molecule, PKCepsilon-MAPK-p90RSK, and Rho-kinase pathway. *Hypertension.* 2005;45:538-44.
62. Rajagopalan S, Duquaine D, King S, Pitt B, Patel P. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:2212-6.
63. Endemann DH, Touyz RM, Iglarz M, Savoia C, Schiffrin EL. Eplerenone prevents salt-induced vascular remodeling and cardiac fibrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2004;43:1252-7.
64. Delyani JA, Rocha R, Cook CS, Tolbert DS, Levin S, Roniker B, et al. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist (SARA). *Cardiovasc Drug Rev.* 2001;19:185-200.
65. Suzuki G, Morita H, Mishima T, Sharov VG, Todor A, Tanhehco EJ, et al. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation.* 2002;106:2967-72.
66. Bauersachs J, Heck M, Fraccarollo D, Hildemann SK, Ertl G, Wehling M, et al. Addition of spironolactone to angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction. Role of vascular superoxide anion formation and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:351-8.
67. Le J, Rudolph AE, Moe G, Rocha R, Dawood F, Wen W-H, et al. Treatment with eplerenone, an aldosterone antagonist, improved ventricular remodeling and function post myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1135-88.
68. MacFayden RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res.* 1997;35:30-4.

69. 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.
70. Caballero R, Moreno I, González T, Arias C, Valenzuela C, Delpón E, et al. Spironolactone and its main metabolite, canrenoic acid, block human ether-a-go-go-related gene channels. *Circulation*. 2003;107:889-95.
71. Gómez R, Núñez L, Caballero R, Vaquero M, Tamargo J, Delpón E. Spironolactone and its main metabolite canrenoic acid block hKv1.5, Kv4.3 and Kv7.1 + minK channels. *Br J Pharmacol*. 2005;146:146-61.
72. Coraboef 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.
73. Yee KM, Pringle SD, 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.
74. Takeda Y. Pleiotropic actions of aldosterone and the effects of eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist. *Hypertens Res*. 2004;27:781-9.
75. 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.
76. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kecec BK, Blomme EA, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283:H1802-10.
77. Matsui Y, Jia N, Okamoto H, Kon S, Onozuka H, Akino M, et al. Role of osteopontin in cardiac fibrosis and remodeling in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 2004;43:1195-201.
78. Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, Scherrer R, Delyani J, McMahon E. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology*. 2002;143:4828-36.
79. Young M, Funder JW. Eplerenone, but not steroid withdrawal, reverses cardiac fibrosis in deoxycorticosterone/salt-treated rats. *Endocrinology*. 2004;145:3153-7.
80. 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 EPHESES substudy. *Eur Heart J*. 2004;25:P2912.
81. Sokol SI, Portnay EL, Curtis JP, Nelson MA, Hebert PR, Setaro JF, et al. Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system for the secondary prevention of stroke. *Neurology*. 2004;63:208-13.
82. MacLeod AB, Vasdev S, Smeda JS. The role of blood pressure and aldosterone in the production of hemorrhagic stroke in captopril-treated hypertensive rats. *Stroke*. 1997;28:1821-8.
83. 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.
84. Dorrance AM, Osborn HL, Grekin R, Webb RC. Spironolactone reduces cerebral infarct size and EGF-receptor mRNA in stroke-prone rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;281:R944-50.
85. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal dysfunction: evolving perspectives. *Intern Med*. 2001;40:573-83.
86. McMahon EG. Eplerenone, a new selective aldosterone blocker. *Curr Pharm Des*. 2003;9:1065-75.
87. Dechend R, Muller D, Park J-K, Fiebeler A, Haller H, Luft FC. The selective aldosterone receptor antagonist eplerenone reduced cardiovascular and renal end organ damage in transgenic rats with angiotensin II induced hypertension. *Circulation*. 2002;106:1040.
88. Epstein M, Buckalew V, Martínez F, Altamirano J, Roniker B, Kleiman J, et al. Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril combination therapy in diabetic hypertensives with microalbuminuria. *Am J Hypertens*. 2002;15:A24.
89. Burgess ED, Lacourciere Y, Ruilope-Urioste LM, Oparil S, Kleiman JH, Krause S, et al. Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension. *Clin Ther*. 2003;25:2388-404.
90. Croom KF, Perry CM. Eplerenone: a review of its use in essential hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5:51-69.
91. Keating GM, Plosker GL. Eplerenone: a review of its use in left ventricular systolic dysfunction and heart failure after acute myocardial infarction. *Drugs*. 2004;64:2689-707.
92. Cook CS, Berry LM, Bible RH, Hribar JD, Hajdu E, Liu NW. Pharmacokinetics and metabolism of [14C]eplerenone after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2003;31:1448-55.
93. Brown NJ. Eplerenone: cardiovascular protection. *Circulation*. 2003;107:2512-8.
94. Khan NU, Movahed A. The role of aldosterone and aldosterone-receptor antagonists in heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2004;5:71-81.
95. Barnes BJ, Howard PA. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist for patients with heart failure. *Ann Pharmacother*. 2005;39:68-76.