

Progresión de la insuficiencia renal crónica en el paciente geriátrico

M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

¿Conlleva el envejecimiento un deterioro progresivo e inevitable de la función renal? Aunque existe una tendencia general hacia la respuesta afirmativa, los datos de que disponemos hoy en día no permiten dar una contestación definitiva a esta pregunta. La trascendencia de este problema es enorme, pues la avalancha de pacientes ancianos con insuficiencia renal crónica (IRC) es una constante en todos los servicios de nefrología desde hace ya varios años. Por otra parte, la cada vez más evidente posibilidad de alcanzar la octava y novena décadas de la vida en una aceptable situación general, hace que la inclusión de enfermos de más de 70 e incluso 80 años en programas de diálisis crónica sea habitual en los países desarrollados. Todos los registros muestran un constante aumento de la edad media de los pacientes que inician diálisis.

En este contexto, es paradójico que los pacientes geriátricos sean excluidos casi sistemáticamente de los estudios sobre progresión de la IRC. Por ejemplo, los ensayos multicéntricos para evaluar el efecto de la restricción proteica¹ o de los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA)² sobre la progresión del fallo renal, excluían los enfermos con más de 70 años.

Diversos estudios clínicos y necrópsicos han puesto de manifiesto que el riñón sufre una serie de cambios histológicos y funcionales con el envejecimiento. La disminución de masa renal (un 10-20% menor que la de los jóvenes) se acompaña de alteraciones histológicas que afectan sobre todo a la cortical. Las arterias y arteriolas intrarrenales muestran engrosamiento de la íntima, hialinización de la media y aumento del tejido conectivo perivascular; todo ello conduce a una progresiva disminución de la luz del vaso³. El porcentaje de glomérulos esclerosados va aumentando con la edad; esta tendencia es más acusada en los varones. Después de los 70 años, el promedio de glomérulos esclerosados es de un 10-20%, pero no es infrecuente observar porcentajes >30% en

sujetos de más de 80 años sin enfermedades renales conocidas^{4,5}. En los glomérulos que aún no han llegado a la esclerosis se aprecia una marcada expansión de la matriz mesangial, estadio probablemente previo a la esclerosis glomerular.

No obstante, estos cambios histológicos no debieran ser interpretados, sin más, como una consecuencia inevitable del envejecimiento. Kasiske, en 1987⁶, realizó un interesante estudio en necropsias, examinando los cambios histológicos renales (porcentaje de glomeruloesclerosis, angioesclerosis, fibrosis intersticial) en relación con las lesiones vasculares extrarrenales, principalmente aorta y vasos coronarios. Encontró, por una parte, una estrecha relación entre las alteraciones vasculares intrarrenales y el porcentaje de glomérulos esclerosados; por otra, las lesiones renales guardaban una clara relación con las lesiones de arterioesclerosis sistémica; en aquellos sujetos con escasa arterioesclerosis sistémica a pesar de edades muy avanzadas, las alteraciones vasculares renales y el número de glomérulos esclerosados eran poco importantes. Por tanto, los cambios histológicos renales del anciano serían la expresión a ese nivel de un daño vascular generalizado, principalmente de origen arterioesclerótico.

Junto a estos cambios morfológicos se conocen con bastante detalle las alteraciones funcionales asociadas al envejecimiento⁵. El filtrado glomerular, medido por aclaramiento de inulina o con métodos isotópicos, se encuentra disminuido en la mayoría de los pacientes geriátricos. En términos generales el filtrado glomerular, estimado mediante aclaramiento de creatinina, disminuye alrededor de 8 ml/min/1,73 m² por década a partir de la cuarta década de la vida⁷. Sin embargo, este declinar de la función renal dista mucho de ser uniforme. Hay que tener en cuenta que muchos de los estudios transversales publicados se refieren a población geriátrica seleccionada por hipertensión arterial, arterioesclerosis u otros problemas. El Baltimore Longitudinal Study of Aging⁸, por el contrario, aportó datos muy interesantes al seguir prospectivamente el filtrado glomerular en 446 voluntarios a lo largo de más de 20 años. El aclaramiento de creatinina disminuyó por término medio 0,75 ml/min/año. No obstante, en un tercio de los participantes el filtrado se mantuvo estable, sin observarse ningún empeora-

Correspondencia: M. Praga.
Servicio de Nefrología.
Hospital Doce de Octubre
Ctra. de Andalucía, Km. 5,100.
28041 Madrid

miento con el paso de los años. Otro meticuloso estudio que analizó la función renal de 68 ancianos⁹, mostró que el filtrado glomerular (estimado mediante aclaramiento de inulina) sólo estaba discretamente reducido en comparación con un grupo control de jóvenes. De hecho, casi 2/3 de los ancianos participantes tenían valores dentro de los límites normales. Otro dato importante de este estudio fue que la reducción del filtrado glomerular se relacionaba estrechamente con la coexistencia de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica.

Con lo expuesto anteriormente se puede avanzar que, aunque la mayoría de las personas presentan un progresivo empeoramiento de la función renal con la edad, un número no desdeñable de ancianos mantiene filtrados glomerulares normales, sin observarse tendencia a la disminución. Más que como una consecuencia inevitable del envejecimiento *per se*, el deterioro funcional y morfológico renal se debería a la repercusión de procesos sistémicos, como la arterioesclerosis y la hipertensión arterial. Las diferencias raciales, dietéticas y ambientales probablemente tengan también mucha influencia sobre las distintas tendencias evolutivas.

El flujo plasmático renal experimenta también un descenso asociado al envejecimiento. El aclaramiento de p-aminohipúrico disminuye aproximadamente un 10% por década a partir de los 30-40 años, pasando de 600 ml/min/1,73 m² a 300 ml/min/1,73 m² en los sujetos de más de 80 años⁹. Esta disminución es proporcionalmente mayor que la del filtrado glomerular, lo que supone un incremento de la fracción de filtración con la edad. Las resistencias vasculares renales aumentan, sobre todo las de las arteriolas eferentes^{5,9}. De nuevo, estos cambios funcionales de la vascularización afectan principalmente a la cortical.

El perfil de los cambios hemodinámicos renales en el anciano sugiere un mantenimiento del filtrado glomerular condicionado en buena medida por un incremento de las resistencias postglomerulares. Los cambios histológicos que hemos referido (engrosamiento intimal, reducción progresiva de la luz) influyen sin duda en estas anomalías, pero además se ha observado que la respuesta a los estímulos vasodilatadores es menor en el anciano; por el contrario, la respuesta a angiotensina y otros agentes vasoconstrictores se conserva mejor. Existen datos contradictorios respecto a la capacidad de vasodilatación e incremento del filtrado glomerular tras sobrecarga proteica en el anciano; no obstante, tras la infusión intravenosa de aminoácidos estas respuestas parecen estar bastante bien preservadas¹⁰.

A diferencia de los modelos experimentales de envejecimiento, los datos de que disponemos acerca de la progresión de la IRC en el anciano son todavía in-

completos y fragmentarios. Pese a ello, se han avanzado hipótesis globalizadoras para explicar esta progresiva pérdida de función renal en la mayoría de pacientes geriátricos. Una de ellas insiste en la isquemia del parénquima renal como mecanismo patogénico básico³. El daño vascular arterioesclerótico y los trastornos funcionales debidos a un inadecuado balance entre agentes vasoconstrictores/vasodilatadores (endotelina, óxido nítrico, angiotensina II, bradiquinina...) serían los responsables de esta isquemia sostenida. Se ha señalado también la similitud morfológica y funcional existente entre el riñón del anciano y la repercusión renal de la hipertensión arterial esencial (la llamada nefroangioesclerosis benigna), sugiriendo que puedan compartir mecanismos de lesión similares.

Otra línea de pensamiento insiste en la posibilidad de una «hiperfiltración glomerular fisiológica del anciano» como mecanismo básico del deterioro. En diversos modelos experimentales se han demostrado cambios hemodinámicos (aumento del flujo plasmático por nefrona, incremento de la fracción de filtración y de la presión hidrostática dentro del capilar glomerular) asociados al envejecimiento muy similares a los que se producen tras una ablación extensa del parénquima renal¹¹. En el paciente geriátrico hay algunos datos similares, como el aumento de la fracción de filtración, pero la información disponible es limitada. Es posible, por último, que ambos mecanismos patogénicos coexistan y se faciliten mutuamente: la isquemia renal llevaría a la esclerosis de un número progresivo de nefronas; en los glomérulos restantes se producirían las adaptaciones hemodinámicas características de la hiperfiltración que colaborarían en el aumento de la glomeruloesclerosis.

Otro aspecto del envejecimiento renal a tener en cuenta es la repercusión de otras nefropatías. Con la tendencia evolutiva que hemos descrito (alteraciones morfológicas y funcionales que afectan en mayor o menor grado a la mayoría de los ancianos), cabría esperar que el pronóstico de cualquier enfermedad renal fuera peor cuando afecta a una persona anciana. Hay datos que sustentan esta hipótesis, describiendo un peor pronóstico renal de diversas entidades glomerulares primarias (IgA, membranosa) y secundarias cuando debutan en edades avanzadas^{12,13}. No obstante, no todos los estudios confirman esta tendencia.

VALORACION DE LA PROGRESION DE LA IRC EN EL ANCIANO

El aclaramiento de inulina o los métodos isotópicos para medir el filtrado glomerular no son aplicables a la

práctica clínica habitual. Por tanto, es fundamental tener en cuenta las limitaciones de los parámetros tradicionales (creatinina sérica, aclaramiento de creatinina) en el paciente anciano. Debido a la masa muscular reducida que presenta la mayoría, la creatinina sérica es un marcador muy impreciso para valorar la función renal en el anciano¹⁴. No es infrecuente detectar grados avanzados de insuficiencia renal con cifras de creatinina dentro de los límites normales. En estudios prospectivos se ha observado que un descenso progresivo del filtrado glomerular puede ir acompañado de un mantenimiento de la creatinina sérica; en algunos casos, sólo cuando el filtrado era inferior a 20-30 ml/min comenzaba la creatinina a ascender rápidamente. Las fórmulas del tipo de Cockcroft-Gault para estimar el aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica, sexo, altura, peso y edad tampoco son muy fiables en el anciano, presentando grandes diferencias con el aclaramiento real^{15,16}. El aclaramiento de creatinina constituye un método más representativo del filtrado glomerular real^{7,14-16}, pero también está sujeto a importantes imprecisiones; la validez de esta prueba depende en gran medida de la precisión en la recogida de orina. En pacientes geriátricos, en los que son frecuentes los problemas urológicos o los deterioros intelectuales y neurológicos, puede ser extremadamente difícil obtener una recogida fiable de la diuresis.

MEDIDAS TERAPEUTICAS PARA CONTRARRESTAR LA PROGRESION DE LA IRC EN EL ANCIANO

Antes de abordar estas medidas, debe insistirse en la importancia de descartar otros factores o procesos patológicos sobreañadidos cuyo diagnóstico puede ser muy difícil en el anciano. El diagnóstico de «nefroangioesclerosis senil» se establece en ocasiones sin un suficiente despistaje de otros procesos más concretos que tienen tratamiento específico. Un ejemplo de importancia creciente lo constituye la llamada nefropatía isquémica. Las estenosis de arterias renales principales deben ser descartadas en pacientes geriátricos que presentan deterioro lentamente progresivo de la función renal. Hoy en día, la arteriografía renal sigue siendo el único método totalmente fiable para descartar este proceso, pero otras medidas no invasivas como el eco-Doppler ofrecen resultados cada vez más seguros. Es muy probable que en los próximos años la visualización de las arterias renales con métodos no invasivos (TAC, resonancia magnética) avance de manera sustancial. El impacto de la corrección de estenosis de arterias renales (mediante la colocación de endoprótesis) sobre la progresión de la IRC en el anciano ha sido recalcado recientemente¹⁷. En

otras ocasiones la supuesta nefroangioesclerosis del anciano corresponde a procesos específicos (IgA, membranosa, amiloidosis...) a cuyo diagnóstico se llega mediante biopsia renal. Obviamente, la realización de biopsias renales en estos pacientes debe ir precedida de una exhaustiva valoración de las características particulares de cada caso y de los beneficios terapéuticos esperables al obtener un diagnóstico preciso. La biopsia renal se suele reservar para casos con síndrome nefrótico completo, sospechas de proceso glomerular agudo y grave (hematuria glomerular, insuficiencia renal aguda) o deterioros renales agudos-subagudos en los que se han descartado causas vasculares u obstructivas.

Respecto a las medidas terapéuticas habituales (dieta hipoproteica, tratamiento de la hipertensión, etc.), existe una llamativa escasez de datos en lo que concierne al paciente geriátrico. Como decíamos antes, los pacientes de > 65-70 años suelen ser excluidos de los estudios prospectivos para analizar estas medidas, por lo que son necesarios protocolos específicos para valorar la respuesta de los ancianos con IRC.

La restricción de proteínas de la dieta constituye una medida clásica para enlentecer la progresión de la IRC. Dietas de 0,6-0,8 gramos de proteínas/kg/día se prescriben habitualmente en presencia de filtrados glomerulares <40-50 ml/min. Aunque existía general consenso sobre su eficacia¹⁸, estudios multicéntricos recientes¹ han cuestionado su utilidad real. Por otra parte, es sabido que la aplicación indiscriminada de restricciones proteicas estrictas (< 0,5 g/kg/día) puede llevar a situaciones de malnutrición crónica. En los ancianos no se han realizado estudios acerca de los beneficios/riesgos de estas dietas en la IRC, pero dado que la ingesta proteica suele ser espontáneamente baja en ellos y que la eficacia terapéutica de esta medida parece limitada, es aconsejable instaurar restricciones proteicas moderadas, vigilando siempre la posibilidad de datos de malnutrición.

El efecto nocivo que la hipertensión arterial ejerce en la evolución de la IRC se mantiene también en los ancianos⁹. Por el contrario, la normalización de las cifras tensionales influye favorablemente, enlenteciendo la progresión¹⁹. Este efecto beneficioso se obtiene con cualquier fármaco hipotensor que consiga un buen control tensional. Sin embargo, numerosos datos clínicos y experimentales acumulados en los últimos años muestran que los IECA poseen, además de un efecto hipotensor, una capacidad específica para enlentecer la progresión de la IRC². A nivel clínico, al igual que ocurre con las dietas hipoproteicas, existe muy escasa experiencia sobre su uso en pacientes geriátricos con IRC. En animales de experimentación sí se ha comprobado el efecto beneficioso de los IECA para frenar la progre-

sión de la IRC asociada al envejecimiento²⁰. Los mecanismos de su acción probablemente se deban a los cambios hemodinámicos que inducen a nivel glomerular (disminución de la presión intracapilar por vasodilatación preferencial de la arteriola eferente)²¹ y a sus profundos efectos antiproliferativos, contrarrestando la proliferación mesangial y el depósito de matriz extracelular²². Es probable que los nuevos fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina II, ya disponibles, compartan estos efectos beneficiosos de los IECA.

La evidencia de que los IECA son capaces de enlentecer notablemente la progresión de diversas nefropatías, incluida la nefropatía diabética²³, ha llevado a su uso cada vez mayor en los pacientes con IRC, incluidos pacientes geriátricos. A ello se suma la evidencia de sus efectos favorables en la insuficiencia cardíaca. El lado negativo de esta posibilidad terapéutica lo constituye el incremento de una complicación de los IECA (y teóricamente también de los antagonistas de receptores de angiotensina) a la que los ancianos están particularmente expuestos: el fracaso renal agudo. La explicación de este efecto secundario se debe precisamente a una de las vías por las que los IECA ejercen su efecto protector en la IRC: la vasodilatación de la arteriola glomerular eferente. Siempre que exista un problema preglomerular (insu-

ficiencia cardíaca, estenosis de arterias renales, etc.) que tienda a disminuir la presión de filtración intraglomerular, es contrarrestado por un aumento de resistencias postglomerulares inducido por angiotensina II. Los IECA, al inhibir esta vasoconstricción, pueden producir una brusca caída de la presión intraglomerular, con oligoanuria e insuficiencia renal aguda que revierte rápidamente al suspender el fármaco.

El fracaso renal por IECA se describió inicialmente en pacientes que presentaban estenosis de arterias renales. Este hecho ha generado la idea errónea de que en un paciente que ha presentado fracaso renal agudo por IECA se debe realizar siempre arteriografía para descartar estenosis de arterias renales. En realidad, las causas que pueden comprometer la presión de filtra-

Tabla I. Principales cambios histológicos y funcionales en los riñones del anciano.

- Alteraciones vasculares: engrosamiento intimal, hialinización de la media, reducción de la luz.
- Glomerulonefritis: 10-20% de los glomérulos.
- Disminución del filtrado glomerular.
- Disminución del flujo plasmático renal y aumento de las resistencias vasculares.
- Aumento de la fracción de filtración.

Tabla II. Fracaso renal agudo por IECA.

Paciente	Sexo/edad (años)	Maxima Crs alcanzada (mg/dl)	Factores predisponentes	Arteriografía posterior
1	Mujer/35	5,7	IRC previa Diuréticos	Sí. No EAR
2	Mujer/75	6	IRC previa	No. Eco-Doppler normal
3	Mujer/75	6,5	DM; IRC previa. IC Diuréticos	No. Eco-Doppler normal
4	Mujer/70	3,5	DM; IRC previa Diuréticos	Sí. EAR unilateral
5	Varón/65	4	IC Diuréticos	Sí. No EAR
6	Varón/53	4	CI	Sí. No EAR
7	Varón/76	5,2	CI Diuréticos IRC previa	No. Eco-Doppler normal
8	Mujer/70	7,1	DM Diuréticos	Sí. EAR bilateral
9	Varón/67	3,6	CI	Sí. No EAR
10	Varón/73	5,9	Diarrea previa AINES	No. Eco-Doppler normal

Abreviaciones: DM = diabetes mellitus. IC = insuficiencia cardíaca. CI = cardiopatía isquémica. EAR = Estenosis de arterias renales

Tabla III. Medidas aconsejables cuando se inicia tratamiento con un IECA en pacientes geriátricos.

1. Investigar la existencia de factores concomitantes que favorezcan el fracaso renal (IRC previa, toma de diuréticos o AINES, insuficiencia cardíaca, depleción del volumen...) y corregirlos en lo posible.
2. Comenzar con dosis bajas e ir aumentando gradualmente, con determinaciones periódicas de creatinina e iones.
3. Evitar los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amiloride), sobre todo en diabéticos por el alto riesgo de hipopotasemia.
4. En caso de fracaso renal por IECA, no pedir de manera automática arteriografía: investigar antes la existencia de factores predisponentes, valorar datos de sospecha de estenosis de arterias renales, eco-Doppler...

ción glomerular son múltiples: insuficiencia cardíaca, depleción de volumen, IRC previa, ingesta concomitante de diuréticos o AINES... En este sentido, se ha comprobado que la mayoría de fracasos renales por IECA ocurren en pacientes sin problemas en las arterias renales, pero con alguno de los factores predisponentes comentados²⁴. En la [tabla II](#) resumimos los datos de los pacientes con fracaso renal agudo por IECA que hemos visto en nuestro servicio en los últimos años; como se observa, la mayoría eran de avanzada edad y tenían factores predisponentes. En sólo 2 de 10 se demostró estenosis de arterias renales en las exploraciones subsiguientes (arteriografía o eco-Doppler); en todos, la creatinina volvió a sus valores previos en pocos días, tras la suspensión del IECA.

Dado que el fracaso renal por IECA es hoy día uno de los más comunes entre los causados por fármacos y que afecta fundamentalmente a los pacientes de edad avanzada, se deberían guardar una serie de normas de precaución que resumimos en la [tabla III](#).

Si la información sobre dietas hipoproteicas e IECAS en el paciente geriátrico es ya escasa, menos datos existen aún sobre la influencia de otras medidas terapéuticas de valor menos contrastado en la IRC (fármacos hipolipemiantes, ácidos grasos poliinsaturados, etc.). Resulta evidente la necesidad de organizar estudios prospectivos para conocer con más detalle las características de la progresión de la IRC en el anciano y precisar qué medidas terapéuticas son más eficaces para frenarla.

BIBLIOGRAFIA

1. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877-884, 1994.
2. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 334: 939-945, 1996.
3. Tracy RE, Duran MV, Heigle T, Oalman MC: Two variants of nephrosclerosis separately related to age and blood pressure. *Am J Pathol* 131: 270-282, 1988.
4. Kappel B, Olsen S: Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex. A quantitative study. *Virchows Arch A* 387: 271-277, 1980.
5. Fliser D, Ritz E: Renal haemodynamics in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 9): 2-8, 1996.
6. Kasiske BL: Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 31:1153-1159, 1987.
7. Row JW, Andres RA, Tobin JD, Norris AH, Shock NW: The effect of age on creatinine clearance in man: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 31: 155-163, 1976.
8. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW: Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatric Soc* 33: 278-285, 1985.
9. Fliser D, Franek E, Joest M, Block S, Mutschler E, Ritz E: Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 51: 1196-1204, 1997.
10. Böhrer J, Glöer D, Reetze-Bonarden P, Keller E, Schollmeyer PJ: Renal functional reserve in elderly patients. *Clin Nephrol* 39: 145-150, 1993.
11. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: Dietary protein and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis of aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307: 652-659, 1982.
12. Davison AM, Cameron JS, Kerr DNS, Ogg CS, Wilkinson RW: The natural history of renal function in untreated idiopathic glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 22: 61-67, 1984.
13. Donadio JV, Torres VE, Velosa JA: Idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 33: 708-715, 1988.
14. Hadj-Aissa A, Dumarest C, Maue P, Pazt N: Renal function in the elderly. *Nephron* 54: 365-369, 1990.
15. Goldberg TH, Finkelstein MS: Difficulties in estimating glomerular filtration rate in the elderly. *Arch Intern Med* 147: 1430-1433, 1987.
16. Friedman JR, Norman DC, Yoshikawa TT: Correlation of estimated renal function parameters versus 24-hour creatinine clearance in ambulatory elderly. *J Am Geriatric Soc* 37: 145-147, 1989.
17. Harden PN: Effect of renal artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet* 349: 1133-1136, 1997.
18. Forqué D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Lebeeuw M, Zech PY: Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *Br Med J* 304: 216-220, 1992.
19. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW: Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 26: 861-868, 1984.
20. Anderson S, Rennke HG, Zatz R: Glomerular adaptations with normal aging and with long term converting enzyme inhibition in the rat. *Am J Physiol* 267: F35-F43, 1994.
21. Keane WF, Anderson S, Aurell M, de Zeeuw D, Narins RG, Povar G: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. *Ann Intern Med* 111: 503-516, 1989.
22. Egido J: Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 49: 578-597, 1996.
23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
24. Brindoux F, Hazzan M, Pallot JL, Fleury D, Lemaitre V, Kleinknecht D, Vanhille PH: Acute renal failure after the use of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 7: 100-104, 1992.