



Hipertensión arterial y nefrotoxicidad tras el trasplante hepático

R. Romero, J. Calviño, A. Brage*, E. Varo* y D. Sánchez-Guisande

Servicio de Nefrología y Unidad de trasplante hepático*. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela.

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) es una complicación muy frecuente en el trasplante hepático como consecuencia del tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A (CyA). El objetivo de nuestro estudio ha sido valorar la incidencia de HTA, su relación con la nefrotoxicidad inducida por la CyA y la respuesta al tratamiento antihipertensivo en el paciente con trasplante hepático.

Se han revisado las historias clínicas de 58 pacientes, 47 hombres y 11 mujeres, de 47 ± 13 (14-67) años de edad con trasplante hepático ortotópico y seguidos actualmente en nuestra consulta. Se ha analizado la aparición de HTA, momento de inicio de tratamiento farmacológico y fármaco empleado, TA en la última consulta, y creatinina plasmática antes del trasplante, la máxima alcanzada y en el último control así como las ciclosporinemias.

El 60% de los pacientes eran hipertensos y en todos los casos este diagnóstico se había realizado antes del 6.º mes postrasplante. De ellos, el 80% recibía tratamiento con monoterapia siendo el nifedipino el agente más frecuentemente utilizado. A pesar del tratamiento farmacológico la TAS y la TAD eran significativamente mayores en los pacientes con HTA ($149 \pm 14,8$ vs $136 \pm 13,6$; $p = 0,01$ y $90 \pm 9,1$ vs $84 \pm 8,2$; $p = 0,02$ respectivamente). Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los niveles de creatinina, si se demostró una buena correlación entre la creatinina final y la TAS ($r = 0,400$; $p = 0,013$). No se demostró correlación entre la TA y la creatinina ni con los valores plasmáticos de CyA. En 38 pacientes con un seguimiento superior a un año, la incidencia de insuficiencia renal (creatinina plasmática mayor de 1,6 mg/dl) fue del 24% y de ellos, sólo uno no presentaba HTA.

En conclusión: 1.º la incidencia de HTA en nuestro programa de trasplante hepático es elevada alcanzando el 60% de la población. 2.º Los niveles valle de CyA no se correlacionaron con la TA ni con la creatinina plasmática. 3.º Pese al tratamiento farmacológico no se ha conseguido un óptimo control de la TA y 4.º a largo plazo la frecuencia de insuficiencia renal es elevada y dada la correlación entre la TA y la creatinina se sugiere la necesidad de una mayor agresividad en el control de la TA en estos pacientes.

Palabras clave: **Hipertensión. Ciclosporina A. Insuficiencia renal. Trasplante hepático.**

Recibido: 28-VII-98
En versión definitiva: 30-XI-98
Aceptado: 1-XII-98

Correspondencia: Dr. J. Calviño
Servicio de Nefrología
Complejo Hospitalario Universitario
Galeras, s/n.
15705 Santiago de Compostela

HYPERTENSION AND NEPHROTOXICITY AFTER LIVER TRANSPLANTATION

SUMMARY

Hypertension is a frequent complication of liver transplantation, mainly as a consequence of cyclosporine A (CyA) treatment. The aim of the study was to evaluate the prevalence of hypertension, its relationship with plasma CyA concentration and renal function, and the efficacy of antihypertensive therapy in liver transplant patients.

We have retrospectively studied 58 liver transplant recipients, 47 males and 11 females aged 47 ± 13 (14-67) years followed at our Unit. We have analyzed the onset of hypertension, drug therapy regimen and renal function prior to transplantation, creatinine level at peak and at the last measurement. Plasma CyA concentration was also examined at these points.

60% of patients developed hypertension, all of them being diagnosed within the first 6 posttransplant months. 80% of these patients were treated with one drug, nifedipine being the most frequently used. Despite therapy, both systolic and diastolic blood pressure (BP) were significantly higher in hypertensive patients (149 ± 16.8 vs 136 ± 13.6 ; $p = 0.01$ and 90 ± 9.1 vs 84 ± 8.2 ; $p = 0.02$). Although no statistical difference between the two groups was found in plasma creatinine, there was a good correlation between the last creatinine level and systolic BP ($r = 0.400$; $p = 0.013$). No correlation was found between cyclosporinemia and either BP or plasma creatinine. In 38 patients followed for more than one year, there was a 24% rate of renal failure (plasma creatinine > 1.6 mg/dl), only one of these patients was normotensive.

In conclusion, 1. The prevalence of hypertension was high (60% of the population). 2. Neither BP nor plasma creatinine correlated with cyclosporinemia. 3. Optimal BP control was not achieved despite therapy. 4. Chronic renal failure was a frequent complication and given that there was a good correlation between BP and plasmatic creatinine, we suggest the need for a more accurate BP control in these patients.

Key words: Hypertension. Cyclosporine. Renal failure. Liver transplantation.

INTRODUCCION

El trasplante hepático ortotópico (THO) es actualmente la forma de tratamiento habitual de la insuficiencia hepática terminal¹⁻⁴. En España se realizan aproximadamente 800 trasplantes cada año siendo la supervivencia actuarial al año entre el 75 y el 80%⁵.

Estos resultados en gran parte han sido posibles gracias a la introducción en 1983 de la ciclosporina A (CyA) como principal agente inmunosupresor¹⁻⁴. Sin embargo, el efecto vasoconstrictor tanto renal como sistémico inducido por este fármaco conlleva dos importantes complicaciones: la hipertensión arterial (HTA) cuya incidencia varía entre el 30 y el 80% según las series estudiadas, y la nefrotoxicidad, que a largo plazo se relaciona con la presencia de insuficiencia renal crónica hasta en el 42% de los pacientes con THO^{1-4,6-8}. En estos casos, ambas com-

plicaciones son especialmente llamativas al tratarse de pacientes con una marcada vasodilatación esplácnica pretrasplante en los que la hipotensión en presencia de un riñón intacto, suele ser la condición más habitual^{1,6-8}.

El propósito de nuestro estudio ha sido valorar la prevalencia de HTA y su relación tanto con la función renal como con la ciclosporinemia, así como evaluar su respuesta al tratamiento anti-hipertensivo en un grupo de pacientes con THO seguidos en nuestro centro.

PACIENTES Y METODOS

Se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes con trasplante hepático realizado en nuestro centro desde enero de 1995 hasta septiembre de 1997 seguidos en nuestra consulta durante un período

do mínimo de 3 meses. Excluimos aquellos casos de trasplante multiorgánico o aquellos cuya creatinina plasmática pretrasplante era superior a 1,5 mg/dl en ausencia de síndrome hepatorenal así como los que su régimen inmunosupresor no incluía inicialmente la administración de CyA. El grupo a estudio quedó finalmente formado por 58 pacientes, 47 varones y 11 mujeres, de 47 ± 13 (14-67) años de edad. El tiempo de seguimiento fue de $15 \pm 8,9$ (3-32) meses siendo en 38 pacientes superior a un año.

El protocolo inmunosupresor incluyó una triple terapia con esteroides, CyA y azatioprina. La dosis inicial de CyA osciló entre 4 a 6 mg/kg/día para la formulación intravenosa (Sandimmun®, Novartis Farmacéutica, S.A., Barcelona) o entre 12 a 18 mg/kg/día si esta era oral (Sandimmun Neoral®, Novartis Farmacéutica, S.A., Barcelona). La ciclosporinemia se determinó por *RIA monoclonal específico* 12 horas después de la última toma a fin de mantener unos niveles valle entre 300 y 400 ng/ml durante el primer mes postrasplante y entre 200 y 300 ng/ml posteriormente.

Se establecieron dos grupos de pacientes según fueran o no hipertensos. Al tratarse de una revisión retrospectiva, el criterio de inclusión en uno u otro grupo fue la presencia o no de tratamiento farmacológico antihipertensivo. La indicación de este tratamiento la había realizado un médico de la unidad bien durante el postrasplante inmediato o durante el posterior seguimiento en consulta según los criterios habituales. Se analizó el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el inicio del tratamiento y el fármaco empleado. Se compararon entre ambos grupos las siguientes variables: tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD) en la última consulta, creatinina plasmática máxima alcanzada y ciclosporinemia en este momento, y creatinina plasmática y ciclosporinemia en el último control analítico. Se consideró insuficiencia renal valores de creatinina plasmática superiores a 1,6 mg/dl en ausencia de otros tratamientos potencialmente nefrotóxicos.

El estudio estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS 6.0 para Windows. Se utilizó el test de t-student o de Mann-Whitney según las variables se ajustasen o no a la distribución normal. El test de Fisher se usó para comparar las proporciones. La correlación se estableció mediante un análisis de regresión lineal. Se consideró significación estadística a un valor de p menor de 0,05.

RESULTADOS

El 60% de los pacientes fueron definidos como hipertensos y en todos ellos este diagnóstico se había realizado antes del sexto mes postrasplante tal y como se describe en la tabla I. No se encontraron

diferencias significativas en la edad ni en la distribución por sexo entre ambos grupos de pacientes. A pesar del tratamiento farmacológico, los pacientes con HTA presentaron valores más elevados tanto de TAS ($149 \pm 16,8$ vs $136 \pm 13,6$; $p = 0,01$) como de TAD ($90 \pm 9,1$ vs $84 \pm 8,2$; $p = 0,02$) que los No-HTA. Además, en los pacientes HTA se observó una TAS > 140 mmHg en el 50% de los casos y una TAD > 90 mmHg en el 27%.

El tiempo en alcanzar el máximo deterioro en la función renal así como el tiempo total de seguimiento fue significativamente superior en el grupo de hipertensos. En ninguno de estos momentos se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos en la creatinina plasmática ni en la ciclosporinemia aunque los pacientes con HTA paradójicamente presentaron menores niveles de CyA que los No-HTA (tabla II).

El 80% de los pacientes hipertensos recibían tratamiento con monoterapia siendo el nifedipino el fármaco más frecuentemente utilizado tal y como se expresa en la tabla III.

De los 38 pacientes con más de un año de evolución el 24% (9 pacientes) presentaba insuficiencia renal perteneciendo tan sólo uno de ellos al grupo No-HTA (tabla IV). No se demostró correlación ni

Tabla I. Características de los pacientes

	HTA	No HTA	p
Número (%)	35 (60)	23 (40)	
Edad (años)	45 ± 14	49 ± 11	NS
Varones (%)	28 (80)	19 (82)	NS
TAS mm Hg	$149 \pm 16,8$	$136 \pm 13,6$	0,01
TAD mm Hg	$90 \pm 9,1$	$84 \pm 8,2$	0,02
TAS > 140 (%)	18 (50)	3 (13)	0,01
TAD > 90 (%)	10 (27)	1 (3)	0,04
Tiempo hasta el diagnóstico (meses)	$2,3 \pm 1,6$ (0-6)		

Tabla II. Función renal, ciclosporinemia y tiempo de evolución

	HTA	No HTA	p
Creatinina pretrasplante (mg/dl)	$0,9 \pm 0,51$	$0,9 \pm 0,43$	NS
Creatinina máxima (mg/dl)	$1,9 \pm 0,51$	$1,7 \pm 0,64$	NS
Ciclosporinemia (ng/ml) ¹	439 ± 162	477 ± 132	NS
Tiempo (meses) ¹	$6,7 \pm 6,3$	$4,5 \pm 1,88$	0,02
Creatinina final (mg/dl)	$1,5 \pm 0,47$	$1,3 \pm 0,41$	NS
Ciclosporinemia final (ng/ml)	251 ± 119	304 ± 139	NS
Tiempo de evolución final (meses)	$17 \pm 9,4$	$12 \pm 7,8$	0,04

¹Ciclosporinemia al alcanzar la creatinina máxima y tiempo de evolución en ese momento.

Tabla III. Tratamiento farmacológico

Fármacos	Número (%)
Nifedipino	24 (68)
Atenolol	2 (6)
Amiloride	1 (3)
Captopril	1 (3)
Propranolol + Hidralazina	4 (11)
Propranolol + Doxazosina	1 (3)
Captopril + Furosemida	1 (3)
Nifedipino + Metroprolol	1 (3)

Tabla IV. Características de los pacientes con insuficiencia renal y más de un año de evolución

Sexo	Cr pretrasplante	Cr máxima	Mes	Cr final	Mes	HTA
V	1	2,5	6	1,9	23	SI
V	1	2,3	5	1,7	12	SI
V	1,1	2	29	2	29	SI
V	1,1	3,3	27	2,9	29	SI
V	1,3	2,4	15	2,4	15	SI
M	1,2	1,9	11	1,7	24	SI
V	1,2	2,6	6	2,3	18	NO
V	1	1,8	3	1,8	30	SI
V	1	2,6	4	2,5	12	SI
	1,1 ± 0,1	2,4 ± 0,5	9 ± 8	2,1 ± 0,4	21 ± 7	

Cr = creatinina (mg/dl)

de la TA (sistólica o diastólica) ni de la creatinina con la ciclosporinemia aunque sí entre la TAS y la creatinina plasmática alcanzando una mayor significación estadística en los pacientes con más de un año de seguimiento (fig. 1).

DISCUSION

Entre los efectos adversos que se asocian al tratamiento con CyA, la HTA es uno de los más frecuentemente descritos^{9,10}. Aunque su patogenia no es bien conocida, la mayoría de los estudios sugieren que la disfunción endotelial, bien por exceso de vasoconstrictores (endotelina y tromboxano) o por defecto de vasodilatadores (óxido nítrico y prostaciclina), y la activación del sistema adrenérgico son los factores fundamentales¹⁰⁻¹⁵. Por otra parte, otros mecanismos frecuentemente implicados en la fisiopatología de la HTA como es el sistema renina angiotensina aldosterona parecen jugar un papel, aunque importante, menos relevante^{6,16}.

En nuestra serie la prevalencia de HTA ha sido del 60%, encontrándose dentro del rango establecido en

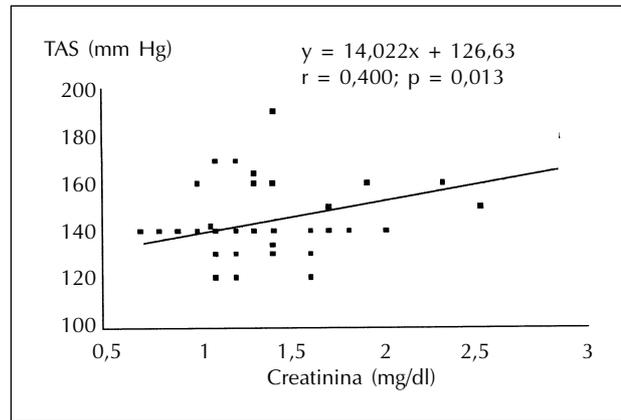


Fig. 1.—Correlación entre la TAS y la creatinina en los pacientes con más de un año de seguimiento.

otros estudios^{2-4,6-8}. En todos los casos este diagnóstico se había realizado antes del sexto mes posttrasplante lo que refleja la rápida instauración de esta complicación, circunstancia que también ha sido documentada por otros⁶⁻⁸. Algunos autores, sin embargo, han evidenciado un constante incremento del porcentaje de pacientes que desarrollan HTA tras 5 años de seguimiento⁸. En nuestro estudio, el grupo de pacientes sin HTA tenía un tiempo de seguimiento significativamente menor que el grupo con HTA lo que hace suponer que la proporción de pacientes hipertensos probablemente está infravalorada.

A pesar de que la relación entre HTA y ciclosporina es un fenómeno ampliamente documentado, no lo es tanto la correlación entre niveles plasmáticos e hipertensión. En nuestro trabajo, no hemos podido demostrar correlación entre los niveles valle de CyA ni con la TA ni con la función renal. Asimismo, otros autores han mostrado una prevalencia de HTA similar para distintos niveles diana de CyA⁸. Aunque factores de idiosincrasia individual y dosis acumulativa pudieran ser relevantes, es posible que la medida del área bajo la curva de eliminación de CyA sea tanto un buen índice para medir su efectividad, según ha demostrado recientemente Kahan y cols.¹⁷, como también para valorar su capacidad de producir efectos adversos. Esta falta de sensibilidad del nivel valle minimiza nuestro hallazgo de niveles mayores de CyA en los pacientes sin HTA.

Además del efecto nefrotóxico agudo inducido por la vasoconstricción renal y que generalmente es reversible con la disminución de la dosis, la CyA produce a largo plazo un deterioro progresivo y al parecer irreversible de la función renal^{1,7,9}. Este último efecto se manifiesta histopatológicamente por una arteriopatía obliterante acompañada de una

marcada fibrosis intersticial^{1,18,19}. Estudios experimentales han sugerido que estas lesiones se encuentran disociadas en su origen siendo la liberación de endotelina el principal responsable de las lesiones vasculares mientras que la fibrosis intersticial estaría mediada por un exceso del factor quimiotáctico osteopontina con el consiguiente incremento de TGF β ¹⁹. Todo ello se traduce en una elevada prevalencia de insuficiencia renal a largo plazo que en un estudio de Winkler y cols.⁸ alcanza el 19% al año y el 27% a los cinco años del trasplante. En nuestra serie esta frecuencia ha sido el 24% en los pacientes con más de un año de seguimiento. Además, la importancia de estas cifras se magnifica ante la evidencia de que los niveles de creatinina minimizan la verdadera disminución del filtrado glomerular, habiéndose demostrado mediante biopsias seriadas que tanto la fibrosis como la arteriopatía aumentan en ausencia de cambios apreciables en los valores plasmáticos de creatinina¹⁸.

En lo que al tratamiento se refiere, el 80% de los pacientes se trataron con monoterapia siendo el nifedipino el agente más utilizado. Sin embargo, tanto la TAS como la TAD fueron significativamente mayores en los pacientes con HTA lo que expresa un inadecuado control de esta complicación. En este sentido, Textor⁶ ha documentado que tan sólo un tercio de los pacientes tratados con monoterapia presentan un óptimo control de la TA siendo frecuentemente preciso usar combinaciones. *El hallazgo en nuestro estudio de una correlación positiva entre TAS y creatinina sérica podría suponer una evidencia más a favor de la necesidad de un tratamiento antihipertensivo más intenso y eficaz.*

Para prevenir la aparición de insuficiencia renal a largo plazo se han intentado diversos tratamientos como la administración de aceites de pescado, inhibidores del tromboxano, pentoxifilina y el cambio de tratamiento inmunosupresor a FK-506 sin haberse evidenciado una reducción apreciable en el daño renal²⁰⁻²³. En la actualidad los calcio-antagonistas, además de por su efecto antihipertensivo, son los agentes más frecuentemente utilizados debido a su efecto nefroprotector sobre la toxicidad aguda inducida por la CyA^{6,24}. Sin embargo, este efecto beneficioso no ha sido demostrado en la toxicidad crónica siendo su eficacia similar a la observada con el uso de otros fármacos e incluso placebo^{25,26}. Recientemente, estudios experimentales han documentado una reducción importante de la fibrosis intersticial inducida por la CyA mediante el tratamiento con inhibidores del enzima conversor de la angiotensina II o con an-

tagonistas de los receptores tipo I, aunque la importancia de estos resultados en el hombre aún no ha sido establecida¹⁷. Por ello y hasta que se desarrollen nuevos fármacos inmunosupresores menos nefrotóxicos, creemos que el principal efecto nefroprotector es el obtenido por el propio control de la TA.

BIBLIOGRAFIA

1. McCanley J, Van Thiel DH, Starzl TE, Puscett JB: Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron* 55: 121-128, 1990.
2. Starzl TE, Demeteris AJ, Van Thiel D: Liver transplantation. *N Engl J Med* 321: 1014-1022, 1989.
3. O'Grady JG, Forbes A, Rolles K, Calne RY, Williams R: An analysis of cyclosporine efficacy and toxicity after liver transplantation. *Transplantation* 45: 575-579, 1988.
4. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, Luesebrink R, Lemmens HP, Kratschmer B y cols.: Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 11: 60-65, 1997.
5. Documento de la reunión de consenso de grupos de trasplante hepático: Agencia de tecnología sanitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. Noviembre de 1995.
6. Textor SC: De novo hypertension after liver transplantation. *Hypertension* 22: 257-264, 1993.
7. Hauters P, DeHemptinne B, Carlier M, Malaise J, Ottobrelli A, Delaby J y cols.: Long-term analysis of glomerular filtration rate and hypertension in adult liver transplant recipients treated with cyclosporine. *A Transplant Proc* 23: 1458-1459, 1991.
8. Winkler M, Brinkmann C, Jost U, Oldhafer K, Ringe B, Pichlmayr R: Long-term side effects of cyclosporine-based immunosuppression in patients after liver transplantation. *Transplant Proc* 26: 2679-2682, 1994.
9. Remuzzi G, Bertaini T: Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 13: 261-272, 1989.
10. Haas M, Mayer G: Cyclosporin A-associated hypertension-pathomechanism and clinical consequences. *Nephrol Dial Transplant* 12: 395-398, 1997.
11. Watschinger B, Sayegh MH: Endotelin in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 27: 151-161, 1996.
12. Bossaller C, Forstermann U, Hertel R, Olbricht C, Reschke V, Flexk E: Cyclosporin A inhibits endothelium-dependent vasodilation and vascular prostacyclin production. *Eur J Pharmacol* 165: 165-169, 1989.
13. De Nicola L, Thomson SC, Wead LM, Brown MR, Gabbai FB: Arginine feeding modifies cyclosporine nephrotoxicity in rats. *J Clin Invest* 92: 1859-1865, 1993.
14. Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, Rollins JA, Tindall RS, Ring S y cols.: Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N Engl J Med* 323: 693-699, 1990.
15. Albillos A, Cacho G, Barrios C, Alvarez-Mon M, Rossi I, Gómez-Arnau J y cols.: Selective impairment of endothelium-mediated vasodilation in liver transplant recipients with cyclosporin A-induced hypertension. *Hepatology* 27: 332-338, 1998.
16. Julien J, Farge D, Kreft-Jais C, Guyene TT, Plouin PF, Housin D y cols.: Cyclosporine-induced stimulation of the renin-angiotensin system after liver and heart transplantation. *Transplantation* 56: 885-891, 1993.

R. ROMERO y cols.

17. Kahan BD, Welsh M, Rutzky LP: Challenges in cyclosporine therapy: the role of therapeutic monitoring by area under the curve monitoring. *Ther Drug Monit* 17: 621-524, 1995.
18. Myers BD, Newton L: Cyclosporine-induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2 (Supl. 1): 45S-52S, 1991.
19. Pichler RH, Franceschini N, Young BA, Hugo C, Andoh TF, Burdmann EA y cols.: Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: roles of angiotensin II and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 6: 1186-1196, 1995.
20. Van der Heide JJ, Bilo HJ, Donker JM, Wilmink Jm, Tegzess AM: Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in cyclosporine-treated recipients on renal transplants. *N Engl J Med* 329: 769-773, 1993.
21. Smith SR, Kubacki VB, Rakhit A, Martin LL, Schaffer AV, Jassani MK y cols.: Chronic thromboxane synthase inhibition with CGS 12970 in human cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 56: 1422-1426, 1993.
22. Frantz RP, Edwards BS, Olson LJ, Schwab MK, Adams RF, Textor SC y cols.: Effects of pentoxifyline on renal function and blood pressure in cardiac transplant recipients: a randomized trial. *Transplantation* 63: 1607-1610, 1997.
23. Porayko MK, Textor SC, Krom RAF, Hay JE, Gores GJ, Richards TM y cols.: Nephrotoxic effects of primary immunosuppression with FK-506 and cyclosporine regimens after liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 69: 105-111, 1994.
24. Ruggenenti P, Perico N, Mosconi L, Gaspari F, Benigni A, Amuchastegui CS y cols.: Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int* 43: 706-711, 1993.
25. Mourad G, Ribstein J, Mimran A: Converting-enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine-treated renal transplants. *Kidney Int* 43: 419-425, 1993.
26. Ladefoged SD, Pedersen E, Hammer M, Rasmussen KC, Hansen FM, Andersen CB: Influence of diltiazem on renal function and rejection in renal allograft recipients receiving triple-drug immunosuppression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 9: 543-547, 1994.
27. Burdmann EA, Andoh TF, Nast CC, Evan A, Connors BA, Coffman TM y cols.: Prevention of experimental cyclosporin-induced interstitial fibrosis by losartan and enalapril. *Am J Physiol* 269: 491-499, 1995.