



Efectos comparativos entre el Losartan y el Enalapril en el tratamiento de la hipertensión arterial postrasplante renal

J. Calviño, R. Romero, X. M. Lens, V. Arcocha, J. Mardarás, D. Novoa y D. Sánchez-Guisande

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela.

RESUMEN

La inhibición de la angiotensina II disminuye la proteinuria, reduce las lesiones histológicas de daño renal y retrasa la progresión hacia la insuficiencia renal terminal. En el trasplante renal, la presencia de hipertensión intraglomerular puede contribuir a la progresión hacia la insuficiencia renal. Independientemente de su acción antihipertensiva sistémica, no está totalmente esclarecido que los inhibidores del receptor tipo 1 de la angiotensina II posean un efecto sobre la hemodinámica glomerular y la proteinuria comparable al de los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina II, ya que carecen de los efectos mediados por las kininas.

El propósito del estudio ha sido comparar los efectos sobre la presión arterial, la función renal y la proteinuria, y la hemoglobina en pacientes trasplantados renales con función renal estable (creatinina < 2,5 mg/dl) que habían recibido tratamiento antihipertensivo bien con Losartan (50 mg/día), 12 pacientes, o bien con Enalapril (10 mg/día), 11 pacientes, durante un período ventana de seis meses.

La presión arterial disminuyó significativamente con ambos tipos de fármacos. El descenso medio de la presión arterial sistólica ($-14 \pm 16,2$ vs $-11 \pm 10,4$), media ($-8 \pm 9,7$ vs $-9 \pm 6,8$) y diastólica ($-4 \pm 11,1$ vs $-9 \pm 7,3$ mmHg) no fue estadísticamente distinto. La función renal permaneció estable y el potasio sérico no varió significativamente (desde $4,5 \pm 0,5$ hasta $4,7 \pm 0,6$ mM/L y desde $4,6 \pm 0,4$ hasta $4,8 \pm 0,4$ mM/L, respectivamente). La proteinuria disminuyó significativamente tanto en los pacientes tratados con Losartan ($0,5 \pm 0,4$ vs $0,1 \pm 0,1$ g/L; $p < 0,05$) como con Enalapril ($0,9 \pm 0,9$ vs $0,3 \pm 0,3$ g/L; $p < 0,05$) sin observarse diferencias en el descenso medio de la proteinuria. Ambos tratamientos se acompañaron de una reducción significativa de la hemoglobina. Tampoco se encontraron diferencias en la caída media de la hemoglobina entre ambos grupos ($-0,6 \pm 0,9$ vs $-1,2 - 1,8$ g/dl).

En conclusión, en un análisis retrospectivo preliminar, el tratamiento antihipertensivo tanto con Losartan como con Enalapril reduce significativamente la presión arterial, la proteinuria y la hemoglobina sin apreciarse diferencias significativas entre ambos tipos de fármacos. Estos resultados sugieren que estos efectos derivados de la inhibición de la angiotensina II estarían principalmente mediados por el bloqueo de su receptor tipo 1.

Palabras clave: **Hipertensión. Trasplante renal. Losartan. Enalapril. Angiotensina II.**

Recibido: 23-XI-98.

En versión definitiva: 2-VI-99.

Aceptado: 6-VI-99.

Correspondencia: Dr. Jesús Angel Calviño Varela
Servicio de Nefrología
Complejo Hospitalario Universitario
c/ Galeras, s/n
15705 Santiago de Compostela

COMPARATIVE EFFECTS OF LOSARTAN VERSUS ENALAPRIL IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS TREATED FOR HYPERTENSION

SUMMARY

Angiotensin II inhibition decreases proteinuria, reduces histologic evidence of renal injury and slows progression to end stage renal failure. After renal transplantation, intraglomerular hypertension can occur and contribute to the progression towards renal failure. Although angiotensin II type 1 receptor antagonists have similar systemic antihypertensive effect to ACE-inhibitors they do not raise serum kinin levels and there is conflicting information on whether they have the same favourable effects on glomerular hemodynamics.

In this study we compared the effects on blood pressure, graft function, proteinuria and hemoglobin concentration in renal transplant recipients, with hypertension and stable serum creatinine of < 2.5 mg/dl, of Losartan 50 mg/day in 12 patients and Enalapril 10 mg/day in 11 patients.

Over 6 months there was a significant reduction in blood pressure with both therapies. The average fall (mmHg) in systolic blood pressure was 14 ± 16.2 with Losartan and 11 ± 10.4 with Enalapril, in mean blood pressure 8 ± 9.7 vs 9 ± 6.8 and in diastolic 4 ± 11.1 vs 9 ± 6.8 ; none of the differences between the groups was significant. Overall graft function remained stable and the slight rise in serum potassium in both groups (from 4.5 ± 0.5 to 4.7 ± 0.6 mmol/L with Losartan vs 4.6 ± 0.4 to 4.8 ± 0.4 mmol/L for Enalapril) was not significant. Proteinuria fell significantly after Losartan (0.5 ± 0.4 to 0.1 ± 0.1 g/L; $p < 0.05$) and Enalapril (0.9 ± 0.9 to 0.3 ± 0.3 g/L; $p < 0.05$); the difference between groups was not significant. Both therapies caused a significant fall in hemoglobin concentration (Losartan -0.6 ± 0.9 vs Enalapril -1.2 ± 1.8 g/dl; difference between groups not significant).

In summary, in a preliminary retrospective analysis, antihypertensive therapy with either Losartan or Enalapril significantly lowered blood pressure, proteinuria and hemoglobin. There were no significant differences between the two therapies. These results suggest that the clinical effects of angiotensin II inhibition by both drugs are mainly due to type I receptor blockage.

Key words: Hypertension. Renal transplantation. Losartan. Enalapril. Angiotensin II.

INTRODUCCION

Los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA) son fármacos muy eficaces en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y en diversas nefropatías¹. A diferencia de otros fármacos, estos agentes ejercen un efecto hipotensor tanto sistémico como intraglomerular que se traduce en una reducción de la hiperfiltración y la proteinuria, y en un aumento de la reserva funcional renal^{2,3}. Recientemente se ha comercializado un nuevo grupo de fármacos capaces de inhibir el efecto de la angiotensina II por un bloqueo selectivo de su receptor tipo I. En la HTA, estos agentes podrían ejercer un efecto similar al de los IECAs en ausencia de los

efectos colaterales atribuidos al aumento de las bradiquininas⁴.

En el trasplante renal, la presencia de hipertensión intraglomerular propiciada por un aumento de la tensión arterial sistémica y la disminución de la masa nefronal funcionante, podría contribuir al deterioro de la función renal⁵. En este sentido, varios trabajos han documentado una disminución de la presión intraglomerular y de la proteinuria en pacientes trasplantados renales con HTA tratados con IECAs^{6,7}. Además de este efecto beneficioso sobre la hemodinámica glomerular, recientes estudios *in vitro* han mostrado una reducción de la fibrosis TGF β -dependiente en un modelo de nefrotoxicidad crónica por ciclosporina A (CyA), tanto con Enalapril como con Losartan⁸.

Por otra parte, los IECAs se han mostrado útiles en el tratamiento de la eritrocitosis post-trasplante e incluso se ha descrito una reducción significativa de la hemoglobina con el uso de estos fármacos en pacientes sin eritrocitosis^{9,10}. El mecanismo por el que estos agentes inducen anemia no se conoce con exactitud aunque la reciente observación de un efecto similar en pacientes tratados con Losartan sugiere la presencia de un mecanismo mediado por el receptor tipo I de la angiotensina II¹¹:

En este análisis preliminar, nos hemos propuesto comparar retrospectivamente el efecto tanto del Losartan como del Enalapril sobre la tensión arterial, la función renal y la hemoglobina en dos grupos de pacientes hipertensos trasplantados renales sin eritrocitosis.

PACIENTES Y METODOS

De los 205 pacientes con trasplante renal funcionando seguidos en nuestro centro seleccionamos aquellos hipertensos no diabéticos que habían sido tratados con Enalapril a una dosis de 10 mg/día o Losartan a una dosis de 50 mg/día durante un período mínimo de seis meses. En todos los casos el motivo del tratamiento fue la presencia de HTA mal controlada definida por un aumento de la presión arterial sistólica superior a 140 mmHg y/o diastólica superior a 90 mmHg. Todos los pacientes habían sido seguidos durante más de un año después del trasplante, presentaban función renal estable durante las tres anteriores visitas ambulatorias y en todos los casos los valores basales de creatinina eran inferiores a 2,5 mg/dl antes del inicio del tratamiento. Excluimos aquellos pacientes con eritrocitosis definida por un hematocrito persistentemente superior al 51% en ausencia de bronquitis crónica o tabaquismo. En todos los casos el régimen inmunosupresor consistía en una doble terapia con ciclosporina y esteroides.

Los pacientes se dividieron en dos grupos en función del tratamiento (Losartan o Enalapril). Analizamos las siguientes variables al inicio y a los seis meses de tratamiento: tensión arterial y peso, hemoglobina y hematocrito, creatinina, potasio, ácido úrico, proteinuria y ciclosporinemias. La tensión arterial media se calculó como la tensión arterial diastólica más un tercio de la diferencia entre la tensión sistólica y la diastólica.

El estudio estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS 6.0 para Windows. Las variables se expresan como media \pm desviación típica, indicándose el intervalo cuando se precisa entre paréntesis. Se aplicó el test *t*-Student o de Wilcoxon

para datos pareados para analizar las diferencias entre los distintos parámetros con sus valores basales y el test *t*-Student o de Mann-Whitney para datos independientes para analizar las diferencias en los cambios significativos entre ambos tipos de tratamiento. Las proporciones se compararon mediante el test de Fisher. La correlación de Pearson se utilizó para evaluar las influencias de los cambios en la creatinina y del peso con los cambios de hemoglobina, así como la de la disminución de las cifras tensionales con los cambios en la proteinuria. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas los valores de *p* inferiores a 0,05.

RESULTADOS

De los 205 pacientes revisados retrospectivamente, finalmente se incluyeron en el estudio 11 pacientes, nueve hombres y tres mujeres, de $49 \pm 11,4$ años, tratados con Enalapril, y 12 pacientes, siete hombres y cinco mujeres, de $48 \pm 12,9$ años, tratados con Losartan. Las características de ambos grupos de pacientes se describen en la tabla I. No se evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos en la edad, la distribución por sexo, el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el inicio del tratamiento ni en las necesidades de tratamiento antihipertensivo concomitante. Tampoco en ninguno de los parámetros tensionales, hematológicos, bioquímicos ni en el peso corporal al inicio del período de estudio.

En ambos grupos de pacientes se objetivó un descenso significativo de la presión arterial sistólica, diastólica y media. A los seis meses de tratamiento

Tabla I. Características demográficas

	Losartan (n 12)	Enalapril (n 11)
Edad (años)	48 \pm 12,9	49 \pm 11,4
Sexo (varones)	7 (58%)	9 (82%)
Tiempo desde el trasplante (meses)	55 \pm 31,2	40 \pm 23,2
Hipertensión pretrasplante	8 (67%)	6 (55%)
Nefropatía primaria:		
— Glomerulonefritis	3 (25%)	6 (55%)
— Nefroesclerosis	3 (25%)	2 (18%)
— Otras	6 (50%)	3 (27%)
Tratamientos antihipertensivos concomitantes		
— Ninguno	1 (8%)	2 (18%)
— Uno	7 (59%)	4 (36%)
— Dos	4 (33%)	5 (46%)
Diuréticos	4 (33%)	3 (27%)
Nifedipina	7 (58%)	6 (54%)
Proteinuria	6 (50%)	6 (55%)

no se apreciaron diferencias en la reducción de las cifras tensionales entre ambos tipos de fármacos, tal y como se describe en la tabla II.

La evolución de los parámetros relacionados con la función renal (creatinina, potasio, ácido úrico, proteinuria y ciclosporinemia) se muestra en la tabla III. No se objetivaron diferencias significativas en la creatinina plasmática ni en los pacientes tratados con Enalapril ($1,6 \pm 0,4$ vs $1,7 \pm 0,6$ mg/dl), ni en los tratados con Losartan ($1,6 \pm 0,6$ vs $1,7 \pm 0,5$ mg/dl), ni al comparar ambos grupos entre sí. El potasio sérico tampoco se modificó significativamente. Seis pacientes de cada grupo presentaban proteinuria superior a $0,3$ g/l antes de iniciar el tratamiento. Tras seis meses de tratamiento, la proteinuria disminuyó significativamente tanto en aquellos pacientes que recibían Enalapril ($0,9 \pm 0,9$ vs $0,3 \pm 0,3$ g/l, $p < 0,05$), como en aquellos tratados con Losartan ($0,5 \pm 0,4$ vs $0,1$ g/l, $p < 0,05$). Este efecto anti-proteinúrico no fue significativamente distinto entre ambos tipos de agentes y no se correlacionaba con el descenso de la presión arterial. No se apreció aparición de proteinuria de novo en ningún caso. Durante el período analizado, no se observaron diferencias en los valores de ácido úrico ni en las ciclosporinemias entre ambos tipos de fármacos.

La repercusión sobre el hemograma se resume en la tabla IV. En ambos casos se evidenció una re-

Tabla II. Evolución de la presión arterial

	Basal		Seis meses	
	Losartan	Enalapril	Losartan	Enalapril
PAS	162 ± 15,8	146 ± 13,6	147 ± 15,5*	135 ± 15,1*
d PAS			-14 ± 16,2	-11 ± 10,4
PAD	89 ± 8,5	83 ± 5,6	85 ± 7,8	74 ± 9,2*
d PAD			-4 ± 11,1	-9 ± 7,3
PAM	113 ± 8,5	104 ± 9,9	106 ± 8,7*	95 ± 8,0*
d PAM			-8 ± 9,7	-9 ± 6,8

d: diferencia; * $p < 0,05$.

Tabla III. Evolución de la función renal

	Basal		Seis meses	
	Losartan	Enalapril	Losartan	Enalapril
Creatinina (mg/dl)	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,4	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,6
Potasio /mM/L	4,5 ± 0,5	4,6 ± 0,4	4,7 ± 0,6	4,8 ± 0,4
Proteinuria (g/l)	0,5 ± 0,4	0,9 ± 0,9	0,1 ± 0,1*	0,3 ± 0,3*
d Proteinuria			-0,4 ± 0,3	-0,6 ± 0,6
Acido Urico (mg/dl)	8,5 ± 2,3	7,9 ± 2,5	8,5 ± 2,5	7,8 ± 1,3
Ciclosporinemia (ng/ml)	205 ± 52,3	187 ± 58,1	201 ± 63,9	195 ± 72,6

d: diferencia; * $p < 0,05$.

Tabla IV. Repercusión sobre el hemograma

	Basal		Seis meses	
	Losartan	Enalapril	Losartan	Enalapril
Hemoglobina (g/dl)	13,6 ± 1,71	14,4 ± 1,70	12,9 ± 1,61*	13,1 ± 1,87*
d Hemoglobina			-0,6 ± 0,9	-1,2 ± 1,8
Hematocrito (%)	41,1 ± 5,32	43,2 ± 4,83	39,3 ± 5,28*	39,8 ± 5,65*
d Hematocrito			-2 ± 2,9	-3 ± 5,9
Leucocitos ($10^9/L$)	8,4 ± 2,80	8,8 ± 3,91	9,1 ± 2,29	8,2 ± 2,20
Peso (kg)	79 ± 13,2	77 ± 13,4	80 ± 13,3	77 ± 14,5
d Peso			0,7 ± 2,1	0,7 ± 3,3

d: diferencia; * $p < 0,05$.

ducción significativa en la concentración de hemoglobina y en el hematocrito que no se correlacionaba ni con las variaciones del peso corporal ni de la creatinina. Al compararlos entre sí, no se encontraron diferencias en las variaciones de la hemoglobina y del hematocrito entre los pacientes tratados con Enalapril y los tratados con Losartan ($-1,2 \pm 1,8$ vs $-0,6 \pm 0,9$ g/dl y $-3 \pm 5,9$ vs $-2 \pm 2,9\%$, respectivamente). El recuento leucocitario tampoco se modificó significativamente.

DISCUSION

La hipertensión arterial es una complicación muy frecuente que ocurre hasta en el 60-80% de los pacientes sometidos a trasplante renal. Su etiopatogenia es multifactorial, siendo la disfunción crónica del injerto, el tratamiento inmunosupresor con esteroides y CyA, la presencia de los riñones nativos y la estenosis de la arterial renal, los factores más frecuentemente implicados¹². Al igual que en la población general ésta complicación se ha relacionado con una mayor morbi-mortalidad cardiovascular y en algunos estudios se ha documentado una menor supervivencia del injerto en pacientes hipertensos mal controlados¹³.

Además de un efecto antihipertensivo sistémico, la inhibición de la angiotensina II tanto en modelos experimentales como en humanos reduce la proteinuria, las lesiones histológicas de daño renal y retrasa la progresión de la insuficiencia renal, confiriéndole un efecto nefro-protector^{2,3}. Actualmente se dispone de un nuevo grupo de fármacos capaces de inhibir el efecto de la angiotensina II vía un bloqueo selectivo de su receptor tipo I⁴. Estos agentes han sido principalmente evaluados en la hipertensión arterial y se les ha atribuido un efecto similar al de los IECA en ausencia de los efectos adversos mediados por las bradiquininas¹⁴. No obstante, desde

una base teórica, sus efectos sobre la hemodinámica glomerular probablemente no sean equivalentes al carecer también de los efectos beneficiosos dependientes de una menor degradación de las bradiquininas, fundamentalmente liberación de óxido nítrico y de prostaciclina¹⁵.

En el trasplante renal, un modelo de masa renal disminuida favorecida por varias circunstancias (episodios repetidos de rechazo, riñón pequeño pretrasplante y nefrotoxicidad crónica por ciclosporina entre otras), la presencia de un estado de hiperfiltración podría contribuir a la progresión hacia la insuficiencia renal². Desde esta base fisiopatológica, hemos tratado de comparar retrospectivamente el efecto sobre la presión arterial, la función renal y la proteinuria en dos grupos de pacientes trasplantados renales que recibían tratamiento antihipertensivo bien con Enalapril o con Losartan.

Tanto los pacientes tratados con Enalapril como con Losartan mostraron una disminución significativa de la presión arterial durante el período ventana analizado. Aunque sin alcanzar significación estadística, el descenso en la presión arterial, especialmente diastólica, fue mayor en el grupo tratado con Enalapril. No obstante, debido al pequeño número de pacientes analizados en cada rama del estudio junto a la administración concomitante de otros antihipertensivos, estos resultados tan sólo permiten concluir que ambos regímenes terapéuticos parecen no tener una diferente respuesta antihipertensiva cuando se utilizan en combinación con otros fármacos.

Respecto a la función renal, no se observaron variaciones significativas en los valores de creatinina ni en las cifras de potasio sérico en ninguno de los dos grupos y en ambos casos se apreció una disminución significativa de la proteinuria respecto a los valores basales. Este efecto anti-proteinúrico no se correlacionaba con los cambios en la presión arterial, lo que sugeriría un mecanismo mediado por una reducción en la presión intraglomerular y/o por un cambio en las características de la membrana basal glomerular. Al comparar ambos grupos entre sí, no se observaron diferencias en la reducción de la proteinuria, lo que posiblemente implica que ambos fármacos ejercen principalmente su acción vía un bloqueo de la angiotensina II, siendo el papel del sistema kinina-kallicreína mucho menos relevante, tal y como ha sido expresado por otros autores con anterioridad¹⁶. Aunque el diseño retrospectivo de nuestro estudio posee limitaciones, esta observación estaría también de acuerdo con los resultados de Gansevoort y cols.¹⁷, quienes en 11 pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica no evidenciaron diferencias en la presión arterial, la

fracción de filtración y la proteinuria, tanto si recibían tratamiento con Enalapril (10 mg/día) como con Losartan (50 mg/día).

A diferencia de otros antagonistas del receptor tipo I de la angiotensina II, el Losartan posee un efecto uricosúrico no relacionado con el bloqueo de la angiotensina II. En nuestro estudio no se objetivaron diferencias en los valores plasmáticos de ácido úrico entre ambos tipos de tratamiento. Las ciclosporinemia tampoco variaron significativamente.

Por otra parte, el tratamiento con IECAs se ha relacionado con una disminución significativa de la hemoglobina y del hematocrito en pacientes en diálisis con insuficiencia renal crónica y en aquéllos con trasplante renal¹⁰. Recientemente se ha descrito un efecto similar en pacientes trasplantados tratados con Losartan y varios autores lo han empleado con éxito en el tratamiento de la eritrocitosis post-trasplante^{11,18}. El mecanismo por el que este tipo de agentes induce anemia no se conoce con exactitud. Se ha postulado tanto un efecto directo como indirecto (mejoría de la perfusión renal y disminución del consumo de oxígeno) sobre la producción de eritropoyetina⁹. No obstante, la disminución del hematocrito en ausencia de cambios en las concentraciones de eritropoyetina que ocurre en algunos pacientes tratados con IECAs implicaría un mecanismo relacionado con otros agentes eritropoyéticos como el IGF-1 o bien con la posible existencia de un sistema renina-angiotensina local en la médula ósea^{19,20}. Así, se ha descrito una disminución de IGF-1 en pacientes trasplantados con eritrocitosis tratados con IECAs y recientemente se ha identificado la presencia de receptores tipo I para la angiotensina II en progenitores eritroides^{19,21}. En nuestro estudio, tanto el tratamiento con Enalapril como con Losartan se asoció con una reducción significativa de la hemoglobina y del hematocrito. En ambos grupos la función del injerto había permanecido estable durante el período ventana y no se evidenció correlación entre la caída de la hemoglobina y los cambios en las cifras de creatinina. Además, con ninguno de los dos fármacos se apreció una ganancia significativa de peso ni se observó correlación entre el descenso de la hemoglobina y las variaciones en el peso corporal, lo que hace de la hemodilución una explicación altamente improbable. Tampoco se evidenciaron diferencias en las variaciones de la hemoglobina y del hematocrito entre ambos tipos de tratamiento, por lo que un efecto común dependiente del receptor tipo I de la angiotensina II sería el mecanismo más probable.

En conclusión, en un análisis retrospectivo preliminar, el tratamiento antihipertensivo tanto con Enalapril como con Losartan reduce la presión arterial y la proteinuria en pacientes con trasplante renal sin

haberse apreciado diferencias significativas entre ambos tipos de tratamiento. Estos resultados, aun a pesar de las limitaciones derivadas del bajo número de pacientes estudiados, sugieren que el efecto beneficioso de los IECA sobre la hemodinámica glomerular estaría más relacionado con el bloqueo de la angiotensina II que con otros factores. Por otra parte, no se han evidenciado diferencias en el descenso de la hemoglobina y del hematocrito entre ambos tipos de fármacos, lo que posiblemente implica que el mecanismo por el que la inhibición del sistema renina-angiotensina reduce la eritropoyesis estaría ligado al bloqueo del receptor tipo I de la angiotensina II. No obstante, son precisos estudios prospectivos randomizados para confirmar estas hipótesis.

BIBLIOGRAFIA

- Anderson S, Brenner BM: Therapeutic implications of converting-enzyme inhibitors in renal disease. *Am J Kidney Dis* 10: 81-87, 1987.
- Simons JL, Provoost AP, Anderson S, Rennke HG, Troy JL, Brenner BM: Modulation of glomerular hypertension defines susceptibility to progressive glomerular injury. *Kidney Int* 46: 396-404, 1994.
- Rosenberg ME, Lawrence JS, Correa-Rotter R, Hostetter TH: The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease. *Kidney Int* 45: 403-410, 1994.
- Goodfriend TL, Elliott ME, Catta KJ: Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 334: 1649-1654, 1996.
- Curtis JJ, Like RG, Whelchel JD, Diethelm AG, Jones P, Dusan HP: Inhibition of angiotensin converting enzyme in renal transplant recipients with hypertension. *N Engl J Med* 308: 377-381, 1983.
- Bochicchio T, Sandoval G, Ron O, Pérez-Grovas H, Bordes J, Herrera-Acosta J: Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinuria in post-transplant hypertensives. *Kidney Int* 38: 873-879, 1990.
- Traindl O, Falger S, Reading S, Banyai M, Liebisch B, Gisinger J, Templ E, Mayer G, Kovarik J: The effects of lisinopril on renal function in proteinuric renal transplant recipients. *Transplantation* 55: 1309-1313, 1993.
- Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM, Andoh TF: Angiotensin II blockade decreases TGF- β 1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy. *Kidney Int* 52: 660-673, 1997.
- Vlahakos DV, Canzanello VJ, Madaio MP, Madias NE: Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. *Am J Kidney Dis* 17: 199-205, 1991.
- Gossmann J, Kachel HG, Schoeppe W, Scheuermann EH: Anemia in renal transplant recipients caused by concomitant therapy with azathioprine and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Transplantation* 56: 585-589, 1993.
- Ducloux D, Saint-Hillier Y, Chalopin JM: Effect of Losartan on haemoglobin concentration in renal transplant recipients - a retrospective analysis. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2683-286, 1997.
- Curtis JJ: Hypertension following kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 23: 471-475, 1994.
- First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A: Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 4 (Supl. 8): S30-S36, 1994.
- Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI, on behalf of the ELITE Study Investigators: Randomised trial of Losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (evaluation of Losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 349: 747-752, 1997.
- Ichikawa I: Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans. *Kidney Int* 50: 684-692, 1996.
- Nabokov A, Amann K, Gassmann P, Schwarz U, Orth SR, Ritz E: The renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in experimental chronic renal failure is not dependent on enhanced kinin activity. *Nephrol Dial Transplant* 13: 173-176, 1998.
- Gansevoort RT, De Zeeuw D, Jong PE: Is the proteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 45: 861-867, 1994.
- Klaassen RJL, Van Gelder T, Rischen-Vos J, Deinum J, Man in't Veld AJ, Weimar W: Losartan, an angiotensin-II receptor antagonist, reduces hematocrits in kidney transplant recipients with posttransplant erythrocytosis. *Transplantation* 64: 780-782, 1997.
- Morrone LF, Di Paolo S, Logoluso F, Schena A, Stallone G, Giordano F, Schena P: Interference of angiotensin-converting enzyme inhibitors on erythropoiesis in kidney transplant recipients. *Transplantation* 64: 913-918, 1997.
- Haznedaroglu IC, Buyukasic Y: Current evidence for the existence of a local renin-angiotensin system affecting physiological and pathological haemopoiesis in the bone marrow. *Br J Haematol* 99: 471, 1997.
- Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JF, Prchal JT: Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 100: 2310-2314, 1997.