



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**FOSINOPRIL PREVIENE LA HIPERFILTRACION Y  
DISMINUYE LA PROTEINURIA EN PACIENTES  
TRASPLANTADOS RENALES CON HIPERTENSION**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

**NEFROLOGIA**

PRESENTA:

**DR. OSCAR OMAR RON TORRES**

ASESOR DE TESIS

**DR. HECTOR PEREZ-GROVAS GARZA**

MÉXICO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## HOJA DE AUTORIZACIÓN

---

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO  
Subdirección de Enseñanza e Investigación  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH)

---

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO  
Titular del Curso de Nefrología (INCICH)

---

DR. HECTOR PEREZ GROVAS GARZA  
Asesor de Tesis

---

DR. OSCAR OMAR RON TORRES

NÚMERO DE REGISTRO:

## ÍNDICE.

<b>ÍNDICE</b>	.....	<b>3</b>
<b>TÍTULO</b>	.....	<b>4</b>
<b>RESUMEN</b>	.....	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b>	.....	<b>6</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	.....	<b>7</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	.....	<b>9</b>
<b>RESULTADOS</b>	.....	<b>12</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	.....	<b>18</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	.....	<b>22</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	.....	<b>23</b>

## **TITULO**

**FOSINOPRIL PREVIENE LA HIPERFILTRACION Y DISMINUYE LA  
PROTEINURIA EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES CON  
HIPERTENSION**

## Resumen:

**Título:** Fosinopril previene la hiperfiltración y disminuye la proteinuria en pacientes trasplantados renales con hipertensión.

**Introducción:** Hipertensión y reducción de la masa renal induce hipertensión glomerular (HG), hiperfiltración (HF) e injuria renal. HG puede contribuir al daño del injerto en receptores de trasplante renal con hipertensión (RTR+HT). HF y HG puede ser evaluado mediante la respuesta renal a la ingesta aguda de proteínas (IAP). Debido a que los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) pueden corregir la HG e HF, el efecto de fosinopril fue evaluado en pacientes RTR+HT.

**Material y Métodos:** Es un estudio analítico, prospectivo y comparativo, en el que se estudió el efecto de Fos en 10 pacientes RTR+HT, a dosis de 5 a 40 mg/día durante 12 meses y se midió el cambio de la filtración glomerular (FG) a la IAP a 1, 4 y 12 meses; así como en 22 donadores renales pre nefrectomía y en 17 de ellos a los 3 meses pos nefrectomía.

**Cálculos y Análisis estadístico:** La FG y el FPR fueron calculados a través de la depuración de  $^{131}\text{I}$  Iotolamato y  $^{125}\text{I}$  hipuran, respectivamente. Diferencias entre RTR+HT y donadores renales fueron analizados usando ANOVA. Cambios en la presión arterial, valores de laboratorio y hemodinamia renal fueron analizados usando la prueba t de Student para muestras pareadas.

**Resultados:** La presión arterial media basal (PAMB) fue de  $111.1 \pm 2.9$  mmHg fue significativamente reducida de 10 a 12 mmHg con Fosinopril y aumentó a  $114.7 \pm 2.7$  mmHg al suspender Fosinopril. La FG ( $64.3 \pm 4.5$  ml/min) disminuyó al mes 4 a  $48.1 \pm 4.6$  ml/min ( $P < 0.05$ ), al mes 12 a  $50.7 \pm 4.6$  ml/min ( $P < 0.05$ ) y aumentó a  $59.4 \pm 5.6$  ml/min al suspender Fos. La proteinuria disminuyó de  $918 \pm 710.6$  mg/día a  $658 \pm 45$  mg/día al 1º mes (ns), a  $72.3 \pm 21.1$  mg/día al 4º mes ( $P < 0.05$ ) a  $214.9 \pm 72.8$  mg/día al 12º mes y a  $330.9 \pm 189$  mg/día al suspender Fosinopril. La respuesta a la IAP en los 22 pacientes y en los 17 post nefrectomía fue de 13% y 11%, respectivamente.

**Conclusiones:** La falta de respuesta a la IAP en los RTR+HT sugiere HF e HG. La reducción de la FG, restauración de la respuesta a la IAP y la disminución de la proteinuria con Fosinopril indican que los IECA disminuyen la HG e HF. Este efecto es benéfico en la injuria del injerto renal mediada hemodinámicamente.

**Palabras Clave:** injerto renal, hipertensión postrasplante, hiperfiltración, fosinopril.

## **Abstract.**

**Title:** Fosinopril prevents hyperfiltration y decreases proteinuria in post-transplanted kidney hypertensives.

**Background:** Hypertension and renal mass reduction induces glomerular hypertension (HG), hyperfiltration (HF) and renal injury. HG may contribute to allograft loss in post-transplant hypertensive patients (RTR+HT). HF and HG may be evaluated by renal response to acute protein intake (IAP). Since ACE inhibition may prevent HG, the effect of fosinopril were evaluated in 10 TR+HT. Patient received 5 to 40 mg/day of Fos during 12 months.

**Statistical analysis:**FG and FPR were calculated as the clearances of <sup>131</sup>-Iothalamate and <sup>125</sup>-I hippuran, respectively. Filtration fraction was calculated as the quotient FG/FPR. Differences between normal controls, transplant donors and hypertensive patients were analyzed using ANOVA. Changes in blood pressure, laboratory values and renal hemodynamics with fosinopril therapy in post-transplant hypertensive patients were analyzed using the Student's *t*-test for paired samples. Statistical significance was considered at a *P* value below 0.05 in two tails.

**Results:** Baseline MAP (111.1±2.9 mmHg) was significant reduced by 10 to 12 mmHg, rising to 114.7 mmHg after Fosinopril was discontinued. Baseline Glomerular filtration rate (FG: 63.7±5.9 ml/min) decreased after 4 (46.1±4.6, *P*<0.05) and 12 months (50.7±4.6 *P*<0.05), rising to 59.4±5.6 after Fos was discontinued. There was no FG response to IAP before and after one months of Fos, however, a clear response became apparent at 4 (+27% *P*<0.05), and 12 months (+18%, *P*< 0.05), disappearing after Fos discontinuation. Proteinuria (918.8±710.6mg/day) decreased after 4 (72.3±21.6, *P*<0.05) and 12 months, rising to 297.8±172.3 mg/day after therapy. FG response to IAP in 22 controls and 17 uninephrectomized donors was 13 and 11%, respectively.

**Discussion:** Lack of response to IAP in RTR+HT suggest HF and HG. Reduction of FG, restoration of response to IAP and reduction of proteinuria, indicate that ACE inhibition with fosinopril ameliorates HF and HG. This effect may be beneficial in preventing hemodynamic-mediated allograft injury.

**Key words:** renal allograft, post-transplant hypertension, hyperfiltration, fosinopril.

## **INTRODUCCION Y ANTECEDENTES CIENTIFICOS:**

Se ha propuesto que la progresión de la enfermedad renal crónica puede ser mediada por el desarrollo de hipertensión glomerular (HG) y un estado de hiperfiltración (HF)<sup>1</sup>. Esas condiciones son el resultado de la adaptación funcional de las nefronas sobrevivientes a la progresiva pérdida de masa renal y asociado a una vasodilatación de los vasos preglomerulares, lo cual permite la transmisión de un elevado flujo y presión arterial a los capilares glomerulares, provocando HGe HF<sup>2-4</sup>. Esos cambios se asocian con daño endotelial debido a elevada tensión de la pared del capilar glomerular y aumento del tráfico de macromoléculas a través de las células mesangiales. Se consideran que los factores hemodinámicos son uno de los mecanismos iniciales que conducen a esclerosis glomerular<sup>5</sup>. Ha sido demostrado que la hipertensión arterial sistémica<sup>6,7</sup>, ingesta elevada de proteínas<sup>8-10</sup> y la diabetes mellitus<sup>11</sup> son condiciones que provocan HG e HF, favoreciendo la acelerada progresión del daño renal.

En receptores de trasplante renal (RTR), la progresiva disminución de la función del injerto puede ocurrir sin claras evidencias de rechazo<sup>12</sup>, sugiriendo que las anteriormente mencionadas alteraciones hemodinámicas pueden participar en la patogénesis de la injuria del injerto renal. Una serie de factores, generalmente presentes en RTR, tales como la disminución de la masa nefronal<sup>4,5</sup>, hipertensión arterial<sup>6,7,13</sup> y elevada ingesta de proteínas<sup>8-10</sup> pueden inducir esos cambios hemodinámicos adversos.

La respuesta hemodinámica renal observada después de ingerir una dieta rica en proteínas de origen animal, ha sido usada por nosotros<sup>16</sup> y otros<sup>17,18</sup>, para evaluar la presencia de HF e HG. En humanos y en diferentes situaciones clínicas, esta maniobra es seguida por una respuesta vasodilatadora caracterizada por un aumento de la FG y el FPR. Tal aumento en la FG representa una medida indirecta de la reserva funcional renal, mientras que la ausencia de respuesta sugiere la presencia de hipertensión e hiperfiltración glomerular.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han sido ampliamente usados en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica(HAS)<sup>19,20</sup>. Además, en modelos experimentales de enfermedad renal, esas drogas reducen la resistencia vasculares glomerulares, preferencialmente las arteriolas eferentes, disminuyendo la presión hidráulica del capilar glomerular, previniendo el daño endotelial y progresión a esclerosis glomerular<sup>21-23</sup>. Fosinopril es un miembro de la familia de los IECA que contiene un grupo ácido fosfínico; es ingerido como una prodroga y se caracteriza por la única depuración dual hepática y renal. Las características farmacocinéticas de su principio activo lo hace elegible para una administración diaria. Estudios previos han mostrado que la droga es segura, bien tolerada y relativamente libre de efectos adversos<sup>24</sup>.

Debido a que los RTR pueden estar en un riesgo elevado para daño renal mediado hemodinámicamente y dado que los IECA pueden tener un rol nefroprotector, este estudio fue realizado para evaluar la presencia de hiperfiltración e hipertensión glomerular en pacientes trasplantados con HAS (RTR+HT) y determinar si el control de la presión arterial a largo plazo con Fosinopril corrige las anomalías hemodinámicas y la proteinuria.

## **MATERIALES Y METODOS:**

Se estudiaron 10 RTR+HT con una función del injerto normal y con edad promedio de  $30.1 \pm 6$  años (rango de 19 a 51 años), nueve hombres y una mujer. El tiempo promedio del trasplante renal fue de  $25.6 \pm 6.2$  meses (rango de 6 a 72 meses). Todos los pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresión con azatioprina (2 mg/kg/día) y prednisona 10 a 15 mg/día). Aunque en ningunos de los casos fue realizada una arteriografía del injerto renal, la estenosis de arteria renal fue razonablemente excluída; todos los pacientes eran portadores de HAS de leve a moderada, no se detectaron soplos sobre el injerto renal, la actividad de renina plasmática (ARP) fue normal para la correspondiente excreción de sodio, no hubieron datos de hipoperfusión en el gammagrama y no se detectaron alteraciones en la función renal después del inicio del IECA.

Veintidos individuos sanos, antes de la donación renal, con una edad media de  $33 \pm 6$  años y 17 donadores renales, tres meses después de la nefrectomía unilateral, con una edad media de  $33 \pm 6$  años, fueron analizados como grupos controles.

## **PROTOCOLO DE ESTUDIO**

El diseño del estudio fue de tipo abierto. Los pacientes RTR+HT, en quienes todos los antihipertensivos fueron suspendidos, fueron mantenidos en el periodo inicial de 4 semanas con un placebo (PBO I); después de este periodo, 10 pacientes con presión arterial diastólica superior a 95mmHg recibieron Fosinopril 20 mg diarios y la dosis fue ajustada (5 a 40 mg) hasta que la presión arterial disminuyera a una presión diastólica menor a 90 mmHg. El tratamiento con Fosinopril fue continuado durante 12 meses, seguidos de un periodo placebo final de 4 semanas (PBO II). Los pacientes fueron evaluados mensualmente en la consulta externa del hospital; los estudios de hemodinamia renal y las evaluaciones de laboratorio fueron realizadas al final de periodo PBO I y en los meses 1, 4 y 12 del tratamiento con Fosinopril y después de las 4 semanas de periodo PBO II.

Los pacientes RTR+HT y los sujetos controles fueron ingresados en la unidad metabólica durante 7 días, recibiendo una dieta constante de proteínas a razón de 1g/kg de peso corporal, 65 mEq/día de sodio y 60 mEq/día de potasio. Una vez alcanzado el balance de sodio, los estudios de hemodinamia renal fueron realizados. El medicamento del estudio fue administrado diariamente a las 07:00 a.m., inclusive el día del estudio hemodinámico, el cual inició a las 08:00 horas. La mañana de la hemodinamia renal, los pacientes ingirieron 15 ml/kg de peso corporal de agua para asegurar una buena diuresis, dos venas antecubitales fueron canuladas para las toma de muestras de sangre y la infusión i.v. En el tiempo cero un bolo i.v. de  $^{131}\text{-I}$  iotalamato (0.8 mCi/kg de peso) y  $^{125}\text{-I}$  hipuran (0.7 mCi/kg de peso) fueron administrados, seguidos de un infusión continua a 0.24 mCi/kg/hora y 0.28 mCi/kg/hora, respectivamente. Después de un periodo de equilibrio de 90 minutos, se midieron tres depuraciones basales de 30 minutos cada una; luego se les dio a ingerir la carga aguda de proteínas (IAP) a razón de 1.5 g/kg de peso corporal, a base de carne de res cocida y caseinato en leche, lo cual fue ingerido durante 30 minutos. Cuatro periodos adicionales de depuración fueron realizados después de la IAP. La presión arterial fue evaluada cada 30 minutos y la actividad de renina plasmática (ARP) fue evaluada antes y dos horas después de la IAP. Durante cada día de la hospitalización se midió el peso corporal, presión arterial; orina de 24 horas fue colectada para medición de sodio, potasio, nitrógeno de urea y cuantificación de proteínas. Una muestra sanguínea para nitrógeno ureico, creatinina, sodio, potasio, ácido úrico, colesterol total, triglicéridos, enzimas hepáticas y citología sanguínea fueron tomadas el día anterior a los estudios hemodinámicos. Además, muestras para ARP fueron tomadas en decúbito dorsal y 4 horas después de caminar.

Los estudios hemodinámicos en los sujetos controles fueron realizados con el mismo protocolo, siete días después de ingresar a la unidad metabólica y recibir la misma dieta como en los pacientes trasplantados.

La determinación de los electrolitos urinarios y séricos fueron realizados con un fotómetro de llama (IL-493 Instrumentation Laboratory, Lexington, Massachusetts, USA), nitrógeno ureico sanguíneo y urinario con técnica

espectrofotométrica (BUN and creatinine Analyzer-2, Beckman Instrument, Carlsbad, California, USA) y citología sanguínea con un Coulter counter (Coulter Electronics Model S-Plus, Hialeah, Florida, USA). Las enzimas hepáticas fueron evaluadas con un autoanalizador (Encore Chemistry System, Baker Instruments, Allentown, Pennsylvania, USA); la proteinuria fue evualuada por turbidimetría después de precipitar las proteínas con ácido tricloroacético y la ARP fue determinada con un RIA de doble anticuerpo (Rianen, New England Nuclear, Boston, Massachusetts, USA).

## **CÁLCULOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS**

La tasa de FG y FPR fueron calculados como la depuración de <sup>131</sup>I yodotalamato y <sup>125</sup>I hipuran, respectivamente. La fracción de filtración (FF) fue calculada como el cociente FG/FPR. Las diferencias entre los pacientes controles normales, donadores renales y RTR+HT fueron analizados con ANOVA. Cambios en la presión arterial, resultados de los análisis de laboratorio y hemodinamia renal con tratamiento con Fosinopril en RTR+HT fueron analizados usando la prueba *t* de Student para muestras pareadas. Significancia estadística fue considerada a valores de *P* menores a 0.05 en dos tallos.

## RESULTADOS

**Tabla 1.** Presión arterial (PA), nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), creatinina sérica, electrolitos séricos, nitrógeno ureico urinario (NUU), Na y K en orina de 24 hs y actividad de renina plasmática (PRA) acostado y parado, en RTR+HT, durante placebo y después de 1, 4 y 12 meses de tratamiento con fosinopril.

	PBO I	Fosinopril			PBO II
		1 mes	4 meses	12 meses	
PA mmHg	144/101 ± 5.0/1.6	121/85 ± 6.1/4.8 <sup>a</sup>	114/73 ± 3.2/3.0 <sup>a</sup>	119/77 ± 4.4/2.8 <sup>a</sup>	142/94 ± 3.1/3.4
BUN mg/dl	14.7 ± 1.7	18.9 ± 3.5	20.0 ± 3.0	17.5 ± 3.7	16.7 ± 3.0
Creatinina mg/dl	1.16 ± 0.07	1.21 ± 0.11	1.27 ± 0.11	1.32 ± 0.14	1.32 ± 0.17
Na mEq/L	137.3 ± 1.1	134.5 ± 1.6	133.5 ± 1.3	135.8 ± 1.4	136.7 ± 1.0
K mEq/L	3.80 ± 0.11	4.16 ± 0.14	4.15 ± 0.15	3.93 ± 0.16	4.03 ± 0.28
NUU g/día	6.9 ± 0.3	7.3 ± 0.5	7.4 ± 0.3	7.9 ± 0.5	7.2 ± 0.6
U <sub>Na</sub> mEq/día	63.1 ± 6.6	59.4 ± 9.3	56.1 ± 6.7	52.8 ± 5.0	53.1 ± 4.0
U <sub>K</sub> mEq/día	53.6 ± 4.2	44.3 ± 4.0	44.8 ± 3.4	49.8 ± 4.9	43.7 ± 5.2
PRA acostado ng/ml/h	1.2 ± 0.3	5.5 ± 1.3 <sup>a</sup>	7.0 ± 1.5 <sup>a</sup>	8.6 ± 2.0 <sup>a</sup>	1.3 ± 0.3
PRA parado ng/ml/h	2.3 ± 0.5	8.2 ± 1.9 <sup>a</sup>	13.7 ± 3.6 <sup>a</sup>	13.7 ± 3.9 <sup>a</sup>	2.1 ± 0.6

U<sub>Na</sub>: sodio urinario; U<sub>K</sub>: potasio urinario.  
Valores son expresados como medias ± error estandar  
<sup>a</sup>P < 0.05 vs PBO I y PBO II

La tabla 1 muestra los valores de presión arterial y los resultados de las pruebas de balance en RTR+HT para cada fase del estudio. El Fosinopril efectivamente redujo la presión arterial durante todo el estudio; al primer mes de tratamiento, 8 de 10 pacientes alcanzaron la normotensión y la presión arterial disminuyó significativamente desde 144/101 ± 5.0/1.6 mmHg al final de periodo PBO I a 121/85 ± 6.1/4.8 mmHg ( $P < 0.05$ ). Después de 4 meses la presión arterial disminuyó aún más a 114/73 ± 3.2/3.0 mmHg ( $P < 0.05$ ) y todos los pacientes habían alcanzado la normotensión; la presión arterial permaneció normal hasta el mes 12 del estudio (119/77 ± 4.5/2.8 mmHg,  $P < 0.05$ ). Al discontinuar el fosinopril, la presión arterial retornó a los valores similares del final del periodo PBO II (142/94 ± 3.1/3.4 mmHg).

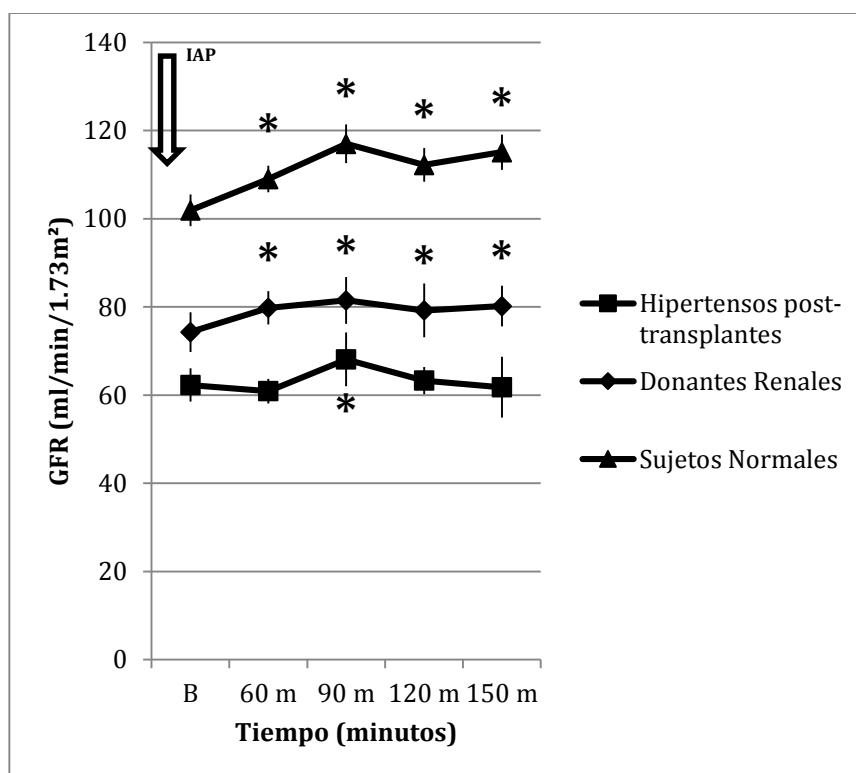
No se registraron eventos adversos significativos o cambios de laboratorio durante el tratamiento con fosinopril, sin embargo en dos pacientes experimentaron síntomas gastrointestinales no específicos, tales como náuseas y pérdida de apetito. Hipotensión ocurrió en un paciente, a quien la dosis del fosinopril fue ajustada al valor más bajo.

Durante el PBO I, el peso corporal promedio fue 57.3 ± 3.3 kg, el cual no se modificó durante todo el estudio. Los valores del nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina sérica, Na y K se mantuvieron en el rango normal y no cambiaron significativamente. Los valores promedio de Na y K en orina de 24 hs, obtenidos el día previo al estudio hemodinámico, fueron similares a la ingesta

dietética y se mantuvo constante en todos los cinco días de hospitalización. Los valores del nitrógeno de urea urinario revelaron valores estables, alrededor de 7.5 g/día, el cual correspondió a la ingesta proteica diaria promedio, equivalente a 1g/kg de peso corporal/día.

La hipertensión arterial en los RTR+HT no se asoció con hiperreninemia. Los niveles de ARP al final del periodo PBO I se mantuvieron en valores normales y los valores de ARP en decúbito y de pie fueron normales para la correspondiente excreción de sodio en 24 horas. El tratamiento con fosinopril fue asociado con un progresivo aumento de la ARP, alcanzando un nivel máximo después del mes 12 de tratamiento, la ARP en decúbito aumentó de  $1.2 \pm 0.3$  a  $8.6 \pm 2.0$  ( $P < 0.05$ ) y la ARP parado de  $2.3 \pm 0.5$  a  $13.7 \pm 3.9$  ng/ml/h ( $P < 0.05$ ). Al discontinuar el fosinopril la ARP regresó a valores basales.

Los resultados de los estudios de hemodinamia renal en sujetos controles y RTR+HT son mostrados en la figura 1 y en la tabla 2.



**Figura 1.** Respuesta de la FG a la Ingesta Aguda de Proteínas (IAP) en sujetos normales, donadores renales y RTR+HT. B representa valores basales promedios de FG antes de la IAP. \* $P < 0.05$  vs Valores B. En sujetos controles la IAP provocó un aumento significativo de la FG después de 60 minutos, alcanzando el valor máximo a los 90 minutos. Una respuesta similar se presentó en los donadores renales. En RTR+HT la respuesta de la FG fue marcadamente bloqueada, solo un transitorio aumento fue observado a los 90 minutos.

La figura 1 muestra los tiempos de respuesta de la FG después de la IAP. En los sujetos controles, la IAP fue seguida de un marcado aumento en la FG; desde un valor basal de  $101.9 \pm 3.6$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, aumentó significativamente a los 60 minutos, alcanzando un valor máximo de  $117.4 \pm 4.4$  a los 90 minutos. El valor promedio después de la IAP fue de  $115.4 \pm 3.0$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ( $P < 0.05$ ). Los cambios en la FG fueron asociados con un paralelo aumento en el FPR; desde un valor basal  $331.5 \pm 19.5$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> a  $374.5 \pm 25$  a los 90 minutos. Los valores promedios del FPR después de la IAP fue  $371.6 \pm 25.8$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ( $P < 0.05$ ). No se registraron cambios significativos en la FF posterior a la IAP (de  $0.31 \pm 0.02$  a  $0.33 \pm 0.03$ ). En los riñones de los donadores renales, tres meses después de la nefrectomía unilateral, los valores de FG basales como era lo esperado fueron significativamente menores ( $74.3 \pm 4.6$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) que controles normales, sin embargo, fueron considerablemente superiores a los valores calculados para un solo riñón. No obstante, la respuesta a la IAP estuvo conservada. Un aumento significativo a  $81.9 \pm 5.1$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> se observó a los 60 minutos y fue máximo a los 90 minutos ( $83.7 \pm 6$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>,  $P < 0.05$ ). El valor promedio después de la IAP fue de  $82.7 \pm 5.9$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ( $P < 0.05$ ). En seis de 17 donadores después de la nefrectomía, el FPR se elevó de un valor basal de  $267.0 \pm 35$  a un valor promedio después de IAP de  $284.1 \pm 25.9$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Esta diferencia no alcanzó diferencia estadística. En los RTR+HT la respuesta a la IAP fue marcadamente suprimida; la FG basal ( $63.7 \pm 5.9$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) fue discretamente inferior a los sujetos uninefrectomizados. Después de la IAP, hubo únicamente un transitorio aumento a los 90 minutos, sin embargo, la FG promedio después de la IAP ( $64.7 \pm 5.6$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) no fue significativamente diferente de la basal.

La tabla 2 muestra los valores de presión arterial y los resultados de los estudios hemodinámicos en los RTR+HT durante los periodos placebo y tratamiento con fosinopril. La presión arterial media (PAM) registrada durante los estudios hemodinámicos fue moderadamente elevada al final de PBO I,  $111.1 \pm 2.9$  mmHg. El tratamiento con fosinopril disminuyó la PAM a un rango normal al mes 1, 4 y 12 meses, pero después de la suspensión del medicamento, retornó a valores similares a los de PBO I. El tratamiento crónico con fosinopril se asoció con una disminución de la FG y FPR. Después del

primer mes de tratamiento, la disminución no fue significativa, sin embargo, a los 4 meses, la FG basal disminuyó de  $63.7 \pm 5.9$  a  $48.0 \pm 4.6$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, ( $P < 0.05$ ) y el FPR de  $208.0 \pm 18.0$  a  $166.8 \pm 17.6$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ( $P < 0.05$ ). una significativa reducción de la FG persistió durante los 12 meses de tratamiento con fosinopril; en este momento el FPR fue numéricamente pero no estadísticamente inferior que en el PBO I. Después que el fosinopril fue descontinuado, (PBO II), la FG y FPR aumentaron a los valores control. La FF permaneció invariable hasta los 4 meses del tratamiento, pero disminuyó significativamente después de los 12 meses, retornando a valores control durante PBO II.

**Tabla 2.** Presión arterial media (PAM) y respuesta hemodinámica renal a la ingesta aguda de proteínas (IAP) en pacientes RTR+HT durante placebo y después de los meses 1, 4 y 12 de tratamiento con fosinopril

	Fosinopril				
	PBO I	1 mes	4 meses	12 meses	PBO II
PAMmmHg	111.1 ± 2.9	99.8 ± 4.2 <sup>a</sup>	98.9 ± 3.7 <sup>a</sup>	98.2 ± 2.9 <sup>a</sup>	114.7 ± 2.7
FG basal ml/min/m <sup>2</sup>	63.7 ± 5.9	56.5 ± 4.2	48.1 ± 4.6 <sup>b</sup>	50.7 ± 4.6 <sup>b</sup>	59.4 ± 5.6
FG pos-IAP ml/min/m <sup>2</sup>	64.7 ± 5.6	59.7 ± 4.5	57.3 ± 3.4 <sup>a</sup>	58.8 ± 5.2a	58.7 ± 5.5
FPR basal ml/min/m <sup>2</sup>	208.0 ± 18.0	191.1 ± 14.3	166.8 ± 17.6	185.1 ± 17.6	192.9 ± 19.6
FPR pos-IAP ml/min/m <sup>2</sup>	226.0 ± 19.0 <sup>a</sup>	224.4 ± 17.4 <sup>a</sup>	199.7 ± 22.7 <sup>a</sup>	213.9 ± 17.7 <sup>a</sup>	181.3 ± 19.3
FF basal %	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.27 ± 0.02 <sup>b</sup>	0.30 ± 0.02
FF pos-IAP %	0.20 ± 0.02	0.27 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.30 ± 0.02	0.28 ± 0.02	0.33 ± 0.03

FG: filtración glomerular; FPR: flujo plasmático renal; FF: fracción de filtración.

Valores expresados como media ± error standard

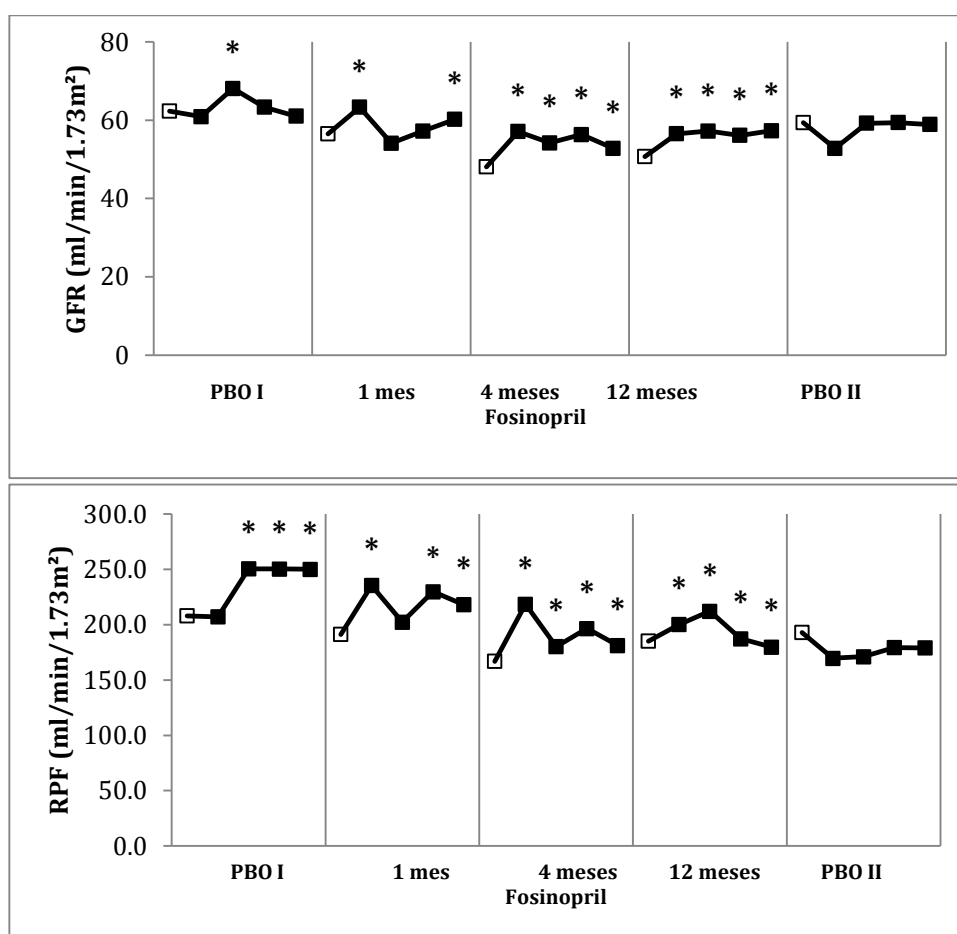
<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs basal

<sup>b</sup> $P < 0.05$  vs PBO I y PBO II

La hipertensión arterial post trasplante se asoció con supresión de la respuesta hemodinámica renal a la IAP. Durante PBO I, no se observaron cambios significativos en la FG, mientras que el FPR presentó un aumento del 9% de  $208.0 \pm 18.0$  a  $226.0 \pm 19.0$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ( $P < 0.05$ ). durante la terapia con fosinopril, la reducción de la presión arterial y la baja FG basal fueron asociados con restauración de la respuesta hemodinámica a la IAP. Después de un mes de tratamiento con fosinopril hubo un discreto aumento no significativo de la FG y el FPR aumentó 18% de  $161.1 \pm 14.3$  a  $199.7 \pm 22.7$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ( $P < 0.05$ ). Sin embargo, después del cuarto mes de tratamiento se presentó un significativo aumento de 28% en la FG ( $48.1 \pm 4.6$  a  $57.3 \pm 3.4$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) ( $P < 0.05$ ) y del 23% en el FPR ( $166.8 \pm 7.6$  a  $199.7 \pm 22.7$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>,  $P < 0.05$ ). Esta respuesta hemodinámica renal a la IAP se mantuvo presente después de un año de tratamiento con fosinopril. En efecto se obtuvo un aumento del 17% en la FG ( $50.7 \pm 4.6$  a  $58.8 \pm 5.2$

ml/min/1.73m<sup>2</sup>,  $P < 0.05$ ) y 18% en el FPR ( $185.1 \pm 17.6$  a  $213 \pm 17.7$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Después de discontinuarse el fosinopril, durante la fase PBO II, la respuesta de la FG y FPR a la IAP, desaparecieron.

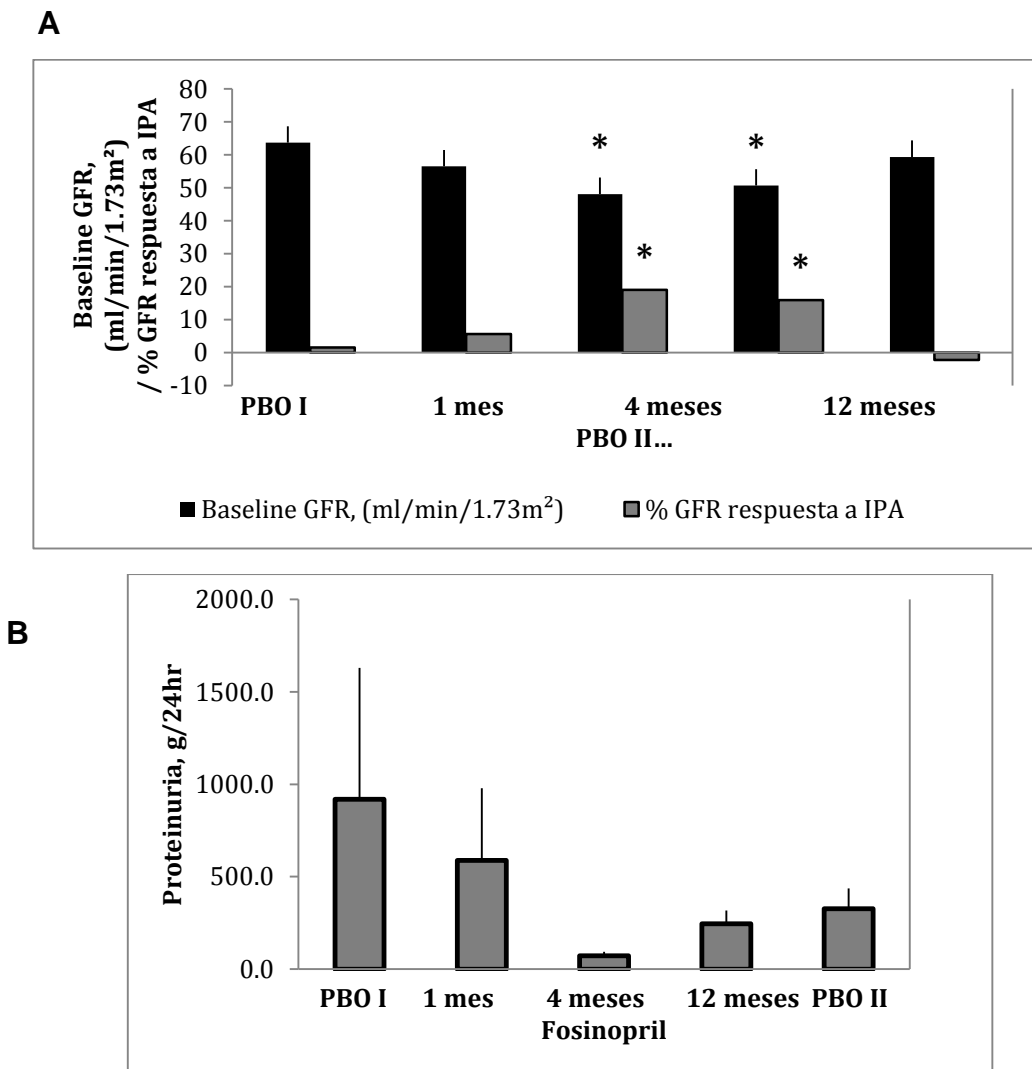
La figura 2 muestra los tiempos de respuesta de la FG y FPR después de la IAP en los RTR+HT, en cada uno de los periodos del estudio. Al mes de tratamiento con fosinopril, solo un leve incremento estuvo presente, mientras que a los 4 y 12 meses, los valores basales disminuyeron, pero una marcada respuesta fue obtenida. Cuando el fosinopril fue suspendido, los valores basales aumentaron y la respuesta hemodinámica a la IAP desapareció.



**Figura 2. Efecto del fosinopril sobre la respuesta hemodinámica renal a la IAP en RTR+HT.** Los valores son presentados como media  $\pm$  error standard. Símbolos: (□) valores basales de FG y FPR antes de la IAP; (■) valores de FG y FPR a los 60, 90, 120 y 150 minutos después de la IAP. \*  $P < 0.05$  vs valores basales correspondientes. El tratamiento con fosinopril se asoció con una disminución de los valores basales de FG y FPR y notorio aumento de la respuesta a la IAP.

En la figura 3, se resumen los cambios en la FG basal, porcentajes de aumento de la FG después de la IAP y proteinuria durante PBO y tratamiento con fosinopril. Todos los pacientes revelaron variados grados de proteinuria: en un paciente la proteinuria fue en rango nefrótico y en el resto varió desde 65 a 729

mg/día. El valor promedio de la proteinuria en el PBO I fue de  $918.8 \pm 710.6$  mg/día. El tratamiento con fosinopril provocó una progresiva disminución en la excreción de proteínas. Después de un mes, hubo una discreta disminución no significativa de  $588.7 \pm 389.4$  mg/día, sin embargo, al cuarto mes de tratamiento se observó una disminución importante de la proteinuria a  $72.3 \pm 21.6$  mg/día ( $P < 0.05$ ). La disminución de la proteinuria se asoció con el más bajo valor basal de FG y la restauración de la respuesta hemodinámica renal a la IAP. Después de 12 meses de tratamiento la proteinuria continuó en valores inferiores a los del PBO I  $214 \pm 72.8$  mg/día. La suspensión del fosinopril fue acompañada de una numérica pero no significativa aumento en la excreción proteínas a  $330 \pm 189$  mg/día.



**Figura 3. Cambios en la FG basal y porcentaje de respuesta de la FG a la IAP y disminución de la proteinuria inducido por el tratamiento con fosinopril.** Valores son expresados como media  $\pm$  error standard. (\*)  $P < 0.05$  vs PBO. A: La significativa disminución de la FG basal después de 4 y 12 meses de tratamiento se asoció con marcada respuesta de la FG a la IAP. B: La proteinuria disminuyó significativamente después del mes 4 de tratamiento con fosinopril, en el momento de la mayor disminución de la FG y máxima respuesta a la IAP.

## DISCUSION

La HAS es una complicación muy frecuente y de aparición temprana en el trasplante renal, la cual puede presentarse hasta en el 80% de los pacientes. Reportes de pacientes trasplantados estables y en tratamiento inmunosupresor, han informado de la elevada prevalencia de HAS en RTR, cercana al 50%. Generalmente, las causas más comunes de HAS en RTR son rechazo crónico, hiperreninemia de riñones nativos, estenosis de la arteria renal del injerto y la terapia inmunosupresiva<sup>25-27</sup>. En nuestros pacientes, los riñones nativos estuvieron presentes en todos menos en uno; sin embargo, es improbable que la presencia de los riñones nativos haya sido un factor importante para la presencia de HAS, debido a que la ARP fue normal en todos los RTR+HT. Normorreninemia y la ausencia de otras evidencias clínicas, nos permitieron razonablemente descartar una estenosis de la arteria renal del injerto, en todos los RTR+HT. Ninguno de los pacientes se encontraba bajo tratamiento con ciclosporina; todos estuvieron recibiendo azatioprina y prednisona, de tal manera que rechazo crónico fue probablemente la más probable etiología de la HAS en los RTR+HT.

El tratamiento con Fosinopril efectivamente redujo la PAM. Una reducción de 11, 12 y 13 mmHg, fue observada al mes 1, 4 y 12, respectivamente, del tratamiento con fosinopril y todos los RTR+HT habían alcanzado niveles normales de presión arterial a los 4 meses de tratamiento. El medicamento fue bien tolerado; no se observaron significativas alteraciones clínicas o de laboratorio, a pesar de que en los RTR+HT les había disminuido significativamente la función renal y estuvieron recibiendo tratamiento inmunosupresor.

La respuesta hemodinámica renal a la IAP o la infusión de aminoácidos han sido usados para evaluar la presencia de HF e HG<sup>16-18</sup>. Sin embargo, se ha reconocido, que son varios los factores, tales como la ingesta previa de proteínas<sup>28</sup>, el balance de sodio y el grado de activación de sistema renina angiotensina<sup>29</sup>, los que pueden influir importantemente a respuesta a la IAP. La magnitud de la respuesta renal a la IAP puede variar de acuerdo a la vía de administración de las proteínas, la cual puede ser por vía oral o como una infusión intravenosa de aminoácidos<sup>29</sup>; del mismo modo, el método utilizado

para medir la FG y el FPR, pueden también influir en los resultados<sup>30</sup>. En nuestros pacientes, los estudios de función renal fueron realizados tomando en consideración las variables anteriormente mencionadas. Los pacientes se mantuvieron en balance de sodio, con el mismo nivel de excreción de sodio en cada fase del estudio. Además, la excreción de nitrógeno de urea no cambió a través del estudio, reflejando que la ingesta de proteínas fue constante hasta el día previo al de los estudios hemodinámicos. Las depuraciones fueron evaluadas mediante la técnica de infusión continua usando el <sup>131</sup>I iotalamato y <sup>125</sup>I hipuran, utilizados para estimar la FG y FPR, respectivamente.

En los pacientes estudiados, las pruebas hemodinámicas mostraron marcadas diferencias entre los pacientes RTR+HT y los pacientes controles, con y sin nefrectomía unilateral. Los controles normales exhibieron un aumento inequívoco en la FG y FPR después de la IAP. En sujetos uninefrectomizados normotensos, en quienes algún grado de hiperfiltración es sugerida por los valores de FG basal, la respuesta a la IAP se mantuvo presente. Por lo contrario, en los RTR+HT, la respuesta a la IAP estuvo completamente abolida. Esta falta de respuesta a la IAP ha sido interpretada como una pérdida de la reserva funcional renal debido a un estado hiperfiltrante en las nefronas remanentes<sup>17</sup>. Esta interpretación ha sido cuestionada recientemente por estudio experimentales, en los cuales, la respuesta de la FG a la infusión de aminoácidos o carga gástrica de proteínas se mantuvo preservada, a pesar de la HF inducida en las nefronas remanentes y la reducción del 85% de la masa nefronal.<sup>31</sup> Sin embargo, cuando la ablación renal se asoció con HAS, la elevada transmisión de la presión sistémica a los capilares glomerulares y el relativo aumento de las resistencias eferentes, dio como resultado no solo HF sino además de HG<sup>4,32,33</sup>. Cuando la respuesta hemodinámica glomerular a la glicina fue evaluada en ratas normales, se pudo demostrar que el aumento en la FG por nefrona aislada se asocia con aumento paralelo en el FPR y ligero aumento en la presión glomerular; sin embargo, esta respuesta estuvo completamente suprimida en presencia de HF e HG en grupos separados de ratas con ablación renal parcial más HAS<sup>34</sup>. Por lo tanto, la presencia de HF en nuestros donadores renales uninefrectomizados con presión arterial normal no evitó la respuesta esperada a la IAP. Por otro lado, la falta de respuesta a la

IAP observada en los RTR+HT fue probablemente relacionada a la HF e HG producto de la disminución de la masa renal e HAS.

Se ha propuesto que estos cambios hemodinámicos producen daño de las células endoteliales por la elevada tensión de la pared del capilar glomerular, la cual es agravada por el aumento en el diámetro del capilar glomerular secundaria a la hipertrofia<sup>35</sup>. Además, la injuria glomerular puede también ser provocada por un elevado tráfico de macromoléculas a través del mesangio<sup>5</sup>. Esos procesos eventualmente conducen a esclerosis glomerular, pérdida progresiva de las nefronas sobrevivientes y una injuria renal que se autoperpetúa<sup>1-5</sup>. Por tal razón, parece razonable concluir que la asociación de disminución de la masa renal más HAS, son los principales factores que pueden explicar la HF y la HG en nuestros RTR+HT. La presencia de estas anomalías hemodinámicas en pacientes RTR+HT, pueden representar un importante factor de riesgo para daño progresivo del aloinjerto, tal como previamente ha sido sugerido<sup>12</sup>.

Debido a que la HG puede efectivamente ser prevenida en estudio experimentales con inhibidores de la ECA<sup>21-23</sup>, nosotros decidimos evaluar la eficacia del tratamiento con Fosinopril en los pacientes RTR+HT. La normalización de la presión arterial con fosinopril fue seguida por una disminución de la FG, pero regresando a valores basales después de discontinuar el medicamento. Esta caída de la FG no ha sido consistentemente observada en otros estudios de pacientes con función renal disminuida más HAS y que han sido tratados con un IECA. Reams y Bauer<sup>36</sup> y Abraham y cols<sup>37</sup>, reportaron que el tratamiento prolongado con enalapril fue asociada con una marcada elevación en el FPR y relativa constante FG. Más recientemente, August y cols<sup>38</sup> encontró que la disminución de la presión arterial con fosinopril no se asoció con cambios en la hemodinamia renal; sin embargo, en pacientes en los cuales la presión arterial no disminuyó, el FPR disminuyó y la FF se elevó. Por otra parte, Heeg y cols<sup>39,40</sup> observaron que el efecto antiproteinúrico del lisinopril fue asociado con una disminución de la FG del 30%. Las razones para esas discrepancias no se conocen, sin embargo, es concebible que en los RTR+HT tratados con fosinopril, el nivel inferior de FG alcanzado represente un estado más fisiológico de función renal y la ausencia de hipertensión glomerular. Los inhibidores de la ECA producen preferencial

dilatación de la arteriola eferente provocando una disminución de la presión intraglomerular<sup>21</sup>. La disminución del gradiente de presión hidráulica transcápilar puede resultar en una concomitante caída de la FG, a menos que haya una simultánea elevación en las otras determinantes de la FG, como son el coeficiente de ultrafiltración ( $K_f$ ) y el flujo plasmático renal.

En los RTR+HT, el tratamiento con fosinopril no solamente redujo la FG y disminuyó la HAS, sino que restauró la respuesta renal a la IAP. El mecanismo por el cual la IAP aumenta la FG ha sido atribuida al aumento paralelo en el FPR, pero tal incremento, sin embargo no puede ser explicado enteramente por dicho cambio del flujo plasmático<sup>18</sup>. Si el desequilibrio de la presión de filtración se encuentra presente en los humanos, entonces la FG no es totalmente dependiente del FPR<sup>18,41</sup>. Bajo esas condiciones, el gradiente de presión hidráulica, el  $K_f$  o ambos, deben aumentar de tal modo que pueda darse un significativo aumento de la FG después de la IAP; por otro lado, la falta de respuesta de la FG a la IAP puede ser indicativo de una elevada presión intraglomerular, mientras que la restauración de esta respuesta, representaría un estado con menor presión intraglomerular.

En apoyo con esta hipótesis, la restauración de la respuesta a la IAP con fosinopril se asoció con una significativa disminución de la proteinuria y la disminución de la FF durante el tratamiento, aumentando después que el medicamento fue suspendido. Los efectos antiproteinúricos de los inhibidores de la ECA ya han sido reportados previamente y se han atribuido a cambios en la hemodinamia glomerular, más específicamente, a una reducción de la resistencias eferentes y una disminución de la presión hidráulica intraglomerular<sup>36,37,39,40</sup>. En los RTR+HT, el efecto antiproteinúrico máximo se obtuvo al cuarto mes de tratamiento, el cual está acorde con los hallazgos de Heeg y cols<sup>40</sup>, quienes reportaron que este efecto no es inmediato. Es interesante hacer notar que después de 4 meses de tratamiento, cuando se observó la más baja excreción de proteínas, la respuesta hemodinámica a la IAP también fue máxima.

## **CONCLUSIONES**

Estos resultados sugieren que la hiperfiltración y la hipertensión glomerular están presentes en los pacientes RTR+HT. La inhibición de la ECA con fosinopril disminuyó la FG basal y permitió una respuesta renal normal a la IAP, indicando que la hiperfiltración fue corregida probablemente debida a la reducción en la presión hidráulica del capilar glomerular. Este efecto único de la terapia antihipertensiva con fosinopril, puede ser de gran utilidad en el tratamiento a largo plazo de los RTR+HT, a través de un buen control de la HAS y previniendo la presencia de una injuria hemodinámica continua en los injertos renales.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23:467-655, 1983.
2. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular sclerosis in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307:652-659, 1982.
3. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM: The caso for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and others glomerulopathies. *Am J Med* 72:375-380,1982.
4. Hostetter TH, Olsen JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM: Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol (Renal Fluid Electrol Physiol)* 10:F85-F87, 1981.
5. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM, Venkatachalam MA: Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 22:112-126, 1982.
6. Dworkin LD, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM: Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxicorticosterone-salt hypertension. *J Clin Invest* 73:1448-1461, 1984.
7. Baldwin DS, Neugarten J: Blood pressure control and progression of renal insufficiency, in *Contemporary Issues in Nephrology*, (vol 14)edited by Mitch WE, Brenner BM, Stein JH, New York, Churchill Livingstone Inc, 1986, pp. 81-110.
8. Rosemberg ME, Swanson JE, Thomas BL, Hostetter TH: Glomerular and hormonal response to dietary protein intake in human renal disease. *Am J Physiol (Renal Fluids Electrol Physiol)* 253:F1083-1090, 1987.
9. Maschio G, Oldirizzi L, Tessitore N, D'Angelo A, Valvo E, Lupoa A, Loschiavo C, Fabris A, Gannmaro L, Rugiu C, Panzetta G: Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. *Kidney Int* 22, 371-376, 1982.
10. Meyer TW, Anderson S, Brenner BM: Dietary protein intake and progressive glomerular sclerosis: The role of capillary hypertension and hyperperfusion in the progression of renal disease. *Ann Int Med* 98:832-838, 1983.
11. Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *N Engl J Med* 311:89-93, 1984.
12. Koene RA: The role of adaptation in allograft acceptance. *Kidney Int* 35:1073-1086, 1989.
13. Cheigh JS, Haschmeyer RH, Wang JC, Riggio RR, Tapia L, Stenzel KH, Rubin AL: Hypertension in kidney transplant recipients. Effect on long term renal allograft survival. *Am J Hypertens* 2:341-348, 1989.

14. Garcia DL, Rennke HG, Brenner BM, Anderson S: Chronic glucocorticoid therapy amplifies glomerular injury in rats with renal ablation. *J Clin Invest* 80:867-874, 1987.
15. Cairns HS, Raval U, Neild GH: Failure of cyclosporine-treated renal allograft recipients to increase glomerular filtration rate following an amino acid infusion. *Transplantation* 46:79-82, 1988.
16. Bochicchio T, Tipan L, Calleja C, Perez-Grovas H, Herrera-Acosta J: Lack of renal response to protein intake (PI) in lupus nephritis (LN) is associated with "chronicity" lesions in renal biopsy. (abstract) *Kidney Int* 35:189, 1989.
17. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S: Renal functional reserve in humans. *Am J Med* 75:943-949, 1983.
18. Hostetter TH: Human renal response to a meat meal. *Am J Physiol* (Renal Fluid Electrol Physiol) 250:F613-F618, 1986.
19. Edwards CRW, Padfield PL: Angiotensin-converting enzyme inhibitors: Past, present and bright future. *Lancet* 1: 30-34, 1985.
20. Salvetti A: Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Am J Hypertens* 2:94S-99S, 1989.
21. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal damage associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 77:1993-2000, 1986.
22. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int* 31:752-759, 1987.
23. Herrera-Acosta J, Gabbai F, Tapia E, Cermeno JL, Calleja C, Bobadilla N, Romero L, Alvarado JA: Effect of captopril and hydrochlorothiazide on glomerular hemodynamics and histological damage in Goldblatt hypertension. *J Hypertension* 4 (Suppl 5):S275-S278, 1986.
24. Singhvi SM, Duchin KL, Morrison RA, Willard DA, Everett DW, Frantz M: Disposition of fosinopril sodium in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 25:9-15, 1988.
25. Curtis JJ: Hypertension and renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 7:181-196, 1986.
26. Luke RG: Hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int* 31:1024-1037, 1986.
27. Waltzer WC, Turner S, Frohnert P, Rapaport FT: Etiology and pathogenesis of hypertension following renal transplantation. *Nephron* 42: 102-109, 1986.
28. Bosch JP, Lew S, Glabman S, Lauer A: Renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am J Med* 81:809-815, 1986.
29. Ruilope L, Rodicio J, Robles R, Sancho J, Miranda B, Granger J, Romero JC: Influence of a low sodium diet on the renal response to amino acid infusion in humans. *Kidney Int* 31:992-999, 1987.
30. Mitch WE: Measuring the rate of progression of renal insufficiency, in *Contemporary Issues in Nephrology*, (vol.14) edited by Mitch WE, Brenner BM, Stein JH, New York, Churchill Livingstone Inc, 1986, pp. 67-189.

31. Kleinknecht C, Burtin M, Laouari D: Changes of GFR according to a renal ablation (RA) and to protein loads. (abstract) *Kidney Int* 37:510, 1990.
32. Dworkin LD, Grosser M, Feiner HD, Ullian M, Parker M: Renal vascular effects of antihypertensive therapy in uninephrectomized SHR. *Kidney Int* 35:790-798, 1989.
33. Dworkin LD, Feiner HD, Randazzo J: Glomerular hypertension and injury in desoxycorticosterone-salt rats on antihypertensive therapy. *Kidney Int* 31:718-724, 1987.
34. Herrera-Acosta J, Tapia E, Bobadilla NA, Romero L, Cermejo JL, Alvarado JA, Gabbai FL: Evaluating hyperfiltration with glycine in hypertensive rats with renal ablation. *Hypertension* 11 (Suppl 1):I-33-I-37, 1988.
35. Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I: Glomerular hemodynamic changes vs hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 35:654-660, 1989.
36. Reams GP, Bauer JH: Effect of enalaprin in subjects with hypertension associated with moderate to severe renal dysfunction. *Arch Intern Med* 146:2145-2148, 1986.
37. Abraham PA, Opsahl JA, Halstenson CE, Keane WF: Efficacy and renal effects of enalapril therapy for hypertensive patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 148:2358-2362, 1988.
38. August P, Cody RJ, Sealy JE, Laragh JH: Hemodynamic responses to converting enzyme inhibition in patients with renal disease. *Am J Hypertens* 2:599-603, 1989.
39. Heeg JE, De Jong PE, Van Der Hem GK, De Zeeuw D: Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 32:78-83, 1987.
40. Heeg JE, De Jong PE, Van Der Hem GK, De Zeeuw D: Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 36:272-279, 1989.
41. Fried TA, Stein JH: Glomerular dynamics. *Arch Intern Med* 143:787-791, 1983.