

Estudio de tolerancia y Eficacia de Losartan en la HTA de hemodiálisis (ELHE)

¹ Ramón Saracho, ² Alejandro Martín-Malo, ¹ Isabel Martínez, ³ Pedro Aljama, ⁴ Jesús Montenegro

Med Mil (Esp) 1999; 55 (4): 228-231

RESUMEN

Antecedente y objetivos: Los inhibidores del enzima de conversión han demostrado ser antihipertensivos eficaces en los pacientes de diálisis, sin embargo, se han descrito reacciones anafilactoides al comienzo de la diálisis cuando se usaban junto con membranas de AN69. Se trató de comprobar si Losartan es eficaz, sin producir reacciones anafilactoides.

Lugar de realización: El estudio ELHE se realizó en diversos centros de diálisis de España.

Diseño: Estudio abierto multicéntrico, de 6 meses de duración, cada paciente fue su propio control.

Materia y Métodos: Cuatrocientos seis pacientes en tratamiento con hemodiálisis extracorpórea con cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg, se realizaron tres visitas a lo largo del estudio, basal, a los 3 meses y al finalizar el estudio. La presión arterial se midió prediálisis y postdiálisis en las 6 sesiones previas a cada visita, además de analítica de bioquímica y hematología.

Resultados: Hubo una reducción significativa de la presión arterial prediálisis y postdiálisis a los 3 y a los 6 meses. Quince pacientes abandonaron el estudio por reacciones adversas relacionadas con Losartan. Dos pacientes sufrieron posibles reacciones anafilactoides, uno pudo continuar la diálisis y el tratamiento con Losartan en las sesiones siguientes. Los nueve pacientes con historia previa de reacciones anafilactoides con inhibidores del enzima de conversión no las padecieron con Losartan.

Conclusiones: Losartan es un antihipertensivo eficaz en los pacientes de hemodiálisis con menor prevalencia de reacciones anafilactoides que la detectada con inhibidores del enzima de conversión y AN69.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión arterial, Hemodiálisis, reacciones anafilactoides, Losartan, membranas de diálisis.

INTRODUCCIÓN

La principal causa de mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis son las complicaciones cardiovasculares, entre las que la Hipertensión Arterial (HTA) constituye uno de los principales factores de riesgo. Se ha descrito que la sobrecarga de volumen puede jugar un papel fundamental en la fisiopatología de la HTA en Hemodiálisis, aunque su etiología es multifactorial. La reducción de la volemia mediante una disminución del peso seco normaliza la tensión arterial (TA) en la mayoría de los casos, sin embargo, existe un porcentaje variable entre 20 % y 58% que precisa medicación para el control de la TA. Desde que el uso de eritropoyetina se ha extendido en la mayoría de los pacientes en HD la incidencia de HTA se ha incrementado. Afortunadamente la mayoría de los hipotensores, excepto los diuréticos, son eficaces en este tipo de pacientes.

Los inhibidores del enzima de conversión (IECAs) pueden ser eficaces incluso en situaciones de baja producción de renina y en pacientes anéfricos. Además de su efecto hipotensor inhibiendo la producción de angiotensina II se ha demostrado

que reducen la hipertrofia ventricular izquierda. Sin embargo, también se han demostrado efectos secundarios importantes, los más frecuentes son reacciones de hipersensibilidad, hiperkalemia y neutropenia.

En el año 1990 se reportaron reacciones anafilactoides (RA) en pacientes de diálisis tratado con IECAs y dializados con membranas de poliacrilonitrilo (AN69), también se han reportado reacciones similares en sujetos dializados con membrana de polisulfona y otras membranas sintéticas.

En una revisión de la literatura sobre un total de 1087 sujetos en diálisis, se observó que en un subgrupo de 72 pacientes que se dializaban con AN69 y simultáneamente estaban en tratamiento con IECAs, 41 de ellos presentaron RA (57%) mientras que ninguno de los 71 pacientes dializados con otras membranas sufrió dicha complicación. Sólo 2 de 519 pacientes dializados con AN69 sin tratamiento con IECAs (0,4%) sufrieron RA, el resto de 425 pacientes con diferentes membranas sin tratamiento con IECAs no mostró cuadros de anafilaxia. Una encuesta más reciente detectó que la asociación de pacientes dializados con AN69 y en tratamiento con IECAs era particularmente peligrosa para el desarrollo de RA, la prevalencia de RA en dicha asociación fue de 7,2% frente a 1,6% de pacientes dializados con otras membranas sintéticas en tratamiento con IECAs y del 3,2% de pacientes dializados con AN69 sin tratamiento con IECAs.

Se piensa que el mecanismo etiopatogénico consiste en la liberación de bradikinas a través de la activación del factor Hageman por la membrana de AN69 que posee una fuerte carga electronegativa. El resultado final de la cascada enzimática es la producción de cantidades elevadas de bradikinas a los pocos minutos del contacto de la membrana con la sangre. Esto se ha

¹ Licenciado en Medicina y Cirugía, Servicio de Nefrología, Hospital de Galdakao, Usánsolo, Vizcaya

² Doctor en Medicina y Cirugía, Servicio de Nefrología, Hospital Reina Sofía, Córdoba.

³ Profesor, Servicio de Nefrología, Hospital Reina Sofía, Córdoba.

⁴ Doctor en Medicina y Cirugía, Servicio de Nefrología, Hospital de Galdakao, Usánsolo, Vizcaya.

Dirección para la correspondencia: Antonio Molina Miguel. C/ Cardenal Torquemada, s/n. 47010 Valladolid.

demostrado «in vitro», en el modelo experimental de diálisis en la oveja y en humanos, en condiciones normales cuando la bradikinina procedente del dializador atraviesa la circulación pulmonar es inactivada por la kininasa II, pero cuando dicho enzima está inhibido por IECAs, cantidades significativas de bradikininas pasan a la circulación arterial siendo capaces de producir vasodilatación, hipotensión y shock.

Losartan un inhibidor selectivo de los receptores AT1 de la angiotensina II ha demostrado una eficacia hipotensora similar a la de los IECAs con una baja incidencia de efectos secundarios, siendo bien tolerado en pacientes con insuficiencia renal crónica. Hasta la fecha no se ha reportado que losartan influya en el metabolismo de las bradiquininas. Por tanto parece que un hipotensor con un mecanismo de acción común a los IECAs pero que no produce incremento de las bradiquininas puede ser de interés para el tratamiento de la HTA en los enfermos de diálisis. Con la hipótesis de que losartan es un hipotensor eficaz se diseñó el presente estudio con un doble motivo, primero para obtener experiencia sobre la eficacia y efectos secundarios de losartan en pacientes tratados en hemodiálisis y segundo, para comprobar si dicho fármaco no incrementa el riesgo de RA y en tal caso apoyar la idea de que las bradiquininas son los mediadores de las RA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio longitudinal multicéntrico de 6 meses de duración (ver apéndice I de los centros participantes) para comprobar los cambios en las cifras de TA tanto prediálisis como postdiálisis tras el tratamiento con losartan. Fueron incluidos pacientes estables que llevaran más de 3 meses en hemodiálisis debido a insuficiencia renal crónica terminal. Los criterios de inclusión comprendían la existencia de HTA definida como una cifra media de 6 sesiones de diálisis de TA prediálisis superior a 140/90, o cifras normales de TA en tratamiento con otros hipotensores y la presencia de efectos secundarios que, a juicio del investigador local, justificaran el cambio de tratamiento hipotensor anterior por losartan. Si el tratamiento hipotensor previo consistía en IECA se estableció un periodo de lavado de 3 semanas. Los criterios de exclusión fueron la presencia de una enfermedad con una esperanza de vida inferior a los 6 meses, edad inferior a 18 años y gestación.

En una fase previa al inicio del tratamiento con losartan se registraron las cifras de TA tanto prediálisis como postdiálisis durante 6 sesiones de diálisis consecutivas. En dicho periodo se anotaron también la presencia de hipotensiones durante la diálisis definidas como descenso de TA con respecto a valores previos que hiciera necesaria la infusión de líquidos IV y la ocurrencia de RA definida por los criterios siguientes: Producida en los primeros 15 minutos del inicio de la sesión de diálisis, la aparición de al menos 2 de los siguientes síntomas o signos: descenso de la tensión arterial de al menos 30 mm Hg respecto a valores prediálisis, sensación generalizada de calor, disestesias en dedos, labios o lengua, hinchazón de labios o lengua, dificultad respiratoria y sibilancias audibles, náuseas, vómitos o diarrea, y angioedema o edema laríngeo. La TA se midió de forma manual utilizando un manómetro de columna de mercurio, la presión arterial sistólica correspondía al primer ruido audible y la diastólica al último ruido audible menos 2 mm Hg.

Se realizaron determinaciones analíticas previas al inicio del protocolo que incluía en hemograma completo, transaminasas, fosfatasa alcalina, ferritina y potasio plasmático, además se registró información clínica sobre la pauta de hemodiálisis, el tratamiento médico y variables demográficas.

El tratamiento con losartan se instauró inicialmente a dosis de 25 mg/día y al cabo de 1 semana se incrementó a 50 mg/día manteniéndose así durante el resto del estudio. Los pacientes fueron reevaluados posteriormente a los 3 meses y a los 6 meses (final del estudio) con el mismo protocolo que la evaluación pretratamiento. Se utilizó un protocolo añadido cuando se detectaron reacciones adversas de acuerdo con la legislación vigente y con las normas internas de MSD.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el test de T de student pareada para comparar las variables cuantitativas, se compararon los valores registrados a los 6 meses y a los 3 meses frente a los previos al tratamiento. En el caso de variables no normales como el número de diálisis con hipotensión se utilizó el test de Wilcoxon. De forma similar en el caso de las variables cualitativas se utilizó el test de χ^2 , o el test exacto de Fisher cuando alguno de los efectivos esperados era inferior a 5, para comparar los porcentajes obtenidos a los 3 y 6 meses frente a los iniciales. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$, los resultados cuantitativos se expresan como media \pm desviación estándar.

El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité de ética en ensayos clínicos del hospital de Galdakao y por el Ministerio de Sanidad Español.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Un total de 406 pacientes iniciaron el tratamiento con Losartan. La media de edad fue de $55,5 \pm 15$ años, con un rango de 18 a 85 años. La proporción de mujeres fue de 42%. Un 23,6% de los pacientes fueron dializados con filtros de AN69 a lo largo del estudio. En la mayoría de ellos, 93%, se utilizó bicarbonato como tampón. La técnica de diálisis empleada fue hemofiltración, 2%, hemodiafiltración, 10% y el resto, 88%, hemodiálisis convencional. En todos los pacientes se utilizó la ósmosis inversa como sistema de tratamiento del agua. Antes de iniciar el tratamiento el 76% de los pacientes estaban en tratamiento con otro hipotensor, del total de sujetos que inició el estudio un 33% utilizó previamente un IECA y un 60% un calcio-antagonista. Una vez iniciado el tratamiento el 58% lo hizo con Losartan como monoterapia y el resto asociado a otros hipotensores.

Un 79% estaba en tratamiento inicial con EPO, la dosis media semanal de los pacientes en tratamiento con EPO fue de 6300U equivalente a 100U por Kg/semana.

Un total de 9 pacientes habían experimentado reacciones anafilactoides previas al inicio del estudio cuando fueron dializados con filtro de AN69 asociado a tratamiento con IECA.

TOLERANCIA

Un total de 11 pacientes abandonaron el estudio debido a reacciones adversas, lo que nos da una prevalencia del 2,7%. La reacción adversa más frecuentemente observada y relacionada con el fármaco fue la hipotensión durante la diálisis o postdiálisis, que ocurrió en 6 pacientes.

Cuando se analizaron los episodios de hipotensión, la comparación del número de sesiones con hipotensión previa al tratamiento con Losartan frente a los 3 y 6 meses después del tratamiento no presentó diferencias significativas $p=0,65$ y $0,56$, respectivamente.

En dos pacientes que se dializaban con filtro de AN69 se presentaron 2 cuadros de posibles RA que cumplían los criterios citados en el apartado de material y métodos. En un caso la reacción se caracterizó por hipotensión a los 13 minutos del inicio de la hemodiálisis con sensación generalizada de calor y fue lo suficientemente grave para suspender la sesión de hemodiálisis y en el otro la reacción fue de leves síntomas subjetivos que permitieron la continuación de la hemodiálisis y no se repitieron en las sesiones de hemodiálisis posteriores. En ninguno de los dos casos hubo síntomas inequívocos de hipersensibilidad como edema, broncoespasmo, prurito o lesiones cutáneas de urticaria o eritema. Si consideramos dichos cuadros como RA se obtiene una prevalencia de RA en pacientes dializados con AN69 del 2% con un intervalo de confianza exacto para el 95%, que va de 0,2% al 7%. Por contra 9 pacientes que habían presentado RA previa con IECAs y AN69 no volvieron a presentar dicho cuadro cuando fueron tratados con Losartan y dializados con la misma membrana.

Se apreció un incremento significativo en las cifras de potasio plasmático, tras el tratamiento con Losartan, ver tabla 1, dicho incremento fue de escasa magnitud y ningún paciente hubo de abandonar el tratamiento por esta causa. También se apreció un incremento significativo en la concentración de hemoglobina y en el hematocrito analizando globalmente todos los pacientes. Hubo 5 casos de incremento ligero de las transaminasas, a los 6 meses de tratamiento, que no lo presentaron en las visitas previas, dicho cambio no fue significativo. De forma similar hubo un ligero aumento en los casos de leucopenia que no fue significativo. No se detectaron nuevos casos de trombopenia.

CIFRAS DE TA

Se apreció un descenso significativo en las medias de las 6 sesiones de diálisis, en la TA diastólica y sistólica tanto prediálisis como postdiálisis en los valores registrados a los 3 y 6 meses respecto a la situación basal (figura 1). Así mismo hubo un incremento en el porcentaje de pacientes con la TA por debajo de 140/90 que fue más notable cuando los límites se fijaron en 160/90. No hubo cambios significativos en la ganancia ponderal media comparando la situación basal con respecto a los 3 y 6 meses.

El porcentaje de pacientes con la TA inferior a 140/90 a los 3 meses fue significativamente menor en los pacientes que iniciaron Losartan en monoterapia, 9% que en aquellos cuyo tratamiento fue Losartan asociado a otros hipotensores, 20%, $p=0,032$.

DISCUSIÓN

Es importante resaltar que este es el primer estudio que se realiza en una muestra amplia de pacientes con un antagonista de la Angiotensina II en enfermos con insuficiencia renal crónica terminal sometidos a tratamiento con hemodiálisis. Por el diseño, se trata de un estudio destinado, principalmente, a conocer la tole-

| | Basal | 3 meses | 6 meses |
|--|------------|-------------|-------------|
| K+ plasmático (mEq/L) | 5,46±0,84 | 5,71±0,77* | 5,74±0,84* |
| Casos GOT ó GPT >45 UI | 5 | 5 | 10 |
| Casos leucocitos <5.000 mm ³ | 27 | 30 | 35 |
| Casos plaquetas <130.000 mm ³ | 20 | 12 | 17 |
| Dosis EPO UI/Kg | 101±58 | 94±59 | 94±64 |
| Hematocrito (%) | 30,69±4,95 | 31,95±4,48* | 32,31±4,62* |

* $p<0,05$ comparando frente a situación basal.

Figura 1. Valores medios de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en los pacientes en hemodiálisis, en situación basal, a los 3 meses y a los 6 meses del tratamiento. (*) $P < 0,05$ comparado con la situación basal.

ranza y los efectos secundarios de este fármaco en este grupo concreto de enfermos. Siguiendo las recomendaciones del Joint National Comitee VI revisión, es importante que una vez que se dispongan de ensayos clínicos rigurosos, se realicen estudios de fármacos hipotensores en enfermos no muy seleccionados para valorar la seguridad y eficacia en situaciones lo más parecidas a la práctica clínica. En este sentido este estudio multicéntrico tiene la ventaja de incluir un tipo de pacientes en diálisis no especialmente seleccionado con criterios de inclusión poco estrictos.

Se ha prestado especial interés en las RA y por ello se ha procurado obtener un subgrupo numeroso de pacientes en tratamiento con AN69. En ellos se han detectado 2 casos (2%) de dichas RA, que aunque no han sido específicas se han considerado como tales. Sin embargo, en la bibliografía, el porcentaje de RA en la asociación IECAs y AN69 ha sido superior, en una encuesta fue del 57% y en otra 7.5%. Ambos porcentajes exceden el límite superior de confianza de nuestro estudio, que por otro lado es similar al publicado con AN69 sin IECAs (3.2%). Todo ello habla en favor de que Losartan no es un fármaco que intervenga en la producción de RA. Ello es concordante con el mecanismo de producción de RA a través de la activación de las bradiquininas.

Resulta curioso comprobar como Losartan induce un ligero incremento en las cifras de potasio, es poco significativo clínicamente, 0,3 mEq/L. Una explicación de este hallazgo pudiera ser la acción inhibitoria de Losartan sobre la excreción renal de potasio, en los pacientes en hemodiálisis que conservan cierta función renal residual la pérdida renal de potasio puede tener cierta importancia habida cuenta que la eliminación de potasio por la diálisis es limitada dada la corta duración del tratamiento y la distribución intracelular de dicho ion. En nuestros pacientes no hemos analizado la función renal residual por lo que no podemos comprobar esta hipótesis. Este hallazgo también ha sido observado en pacientes transplantados, sí bien en mayor magnitud.

En cuanto a los efectos sobre la eritropoyesis resulta difícil explicar el incremento en las cifras de hemoglobina y hematocri-

to observado cuando se analizan todos los pacientes globalmente. Tal vez pueda deberse a un efecto residual del comienzo del tratamiento con EPO en algún subgrupo de pacientes, en nuestro estudio no hemos registrado el tiempo de inicio del tratamiento con EPO o la presencia de incrementos recientes en la dosis.

El ligero incremento, no significativo, de los casos con hipertransaminasemia ha sido observado en otros sujetos tratados con Losartan y no resulta importante dado que ningún paciente suspendió el tratamiento por dicho motivo. Se conoce desde hace tiempo que la angiotensina II es el dipsógeno más potente conocido, en este caso cabe suponer que la utilización de losartan pudiera disminuir la sed de los pacientes y por tanto conseguir que la ingesta de líquidos también disminuyera. Sin embargo, hemos comprobado que no ha habido diferencias en la ganancia ponderal tras el tratamiento.

Finalmente concluimos que Losartan es un fármaco seguro que contribuye a disminuir las cifras de TA en los pacientes tratados con hemodiálisis y que no presenta una especial incidencia de efectos secundarios en los pacientes hemodializados. La ligera tendencia a la hiperkalemia habrá que considerarla a la hora de iniciar el tratamiento con este fármaco. Demostramos en este estudio, que es una alternativa más segura para el tratamiento hipotensor en los pacientes dializados con AN69 que la utilización de los IECAs, dado que no aumenta la incidencia de RA. Creemos que es una buen hipotensor a utilizar en la población de enfermos de diálisis.

APÉNDICE I. CENTROS E INVESTIGADORES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

Alava: H. de Txagorritxu - R. Ruiz de Gauna. Alicante: H. General de Elda - E Bosque Muñoz, J Martín Rivas, V. Valverde Contreras; H. General Universitario de Alicante - C. de Santiago Guervós; H. General Universitario de Elche - J. García de Diego; H. V. de los Lirios - M^a D. Albero Molina, I. Torregrosa Maicas; H. Marina Baixa - C. García Aparicio. Asturias: H. General de Asturias - Gago. Avila: H. Ntra. Sra. de Sonsoles - J. Martín García. Badajoz: Cludibasa - F. Roncero Martín. Baleares: Clínica Miramar - Juan Buades Fuster; H. Can Misses - M. Saiz; H. Son Dureta - D. Tura, R. Bernabeu. Barcelona: H. de Bellvitge - A. Martínez Castela, A. Foraster; Centre Hospitalari I Cardiológic de Manresa - J. Soler Amigo, J. Modol Gort; CETIRSA - J. Moises Sandrus, B. Insense Pons. Fundación Puigvert - I. Agraz Pamplona; H. General de Manresa - A. Pérez Ruiz, I. Naval Marcos, A. Sans Boix, I. Comerma Barcelo; Comarcal de Vic - M^a L. Comas Mongay; H. Cruz Roja de Barcelona - Oliva; H. General de Igualada - J. Esquer Panavera, C. Puig Marí, J. Riba Pola, I. Bujoms Noguera; Instituto Médico Barcelona - J. Casellas, M. Mas, N. Esforzado; H. Sant Antoni Abad - F. Moreso Mateos, R. Mestres. Burgos: H. General de Yague - S. Pascual. Cáceres: Club Phermodialisis - J. M^a Sánchez Montalbán; H. San Pedro - T. Hernández Moreno. Cádiz: H. Comarcal Línea de la Concepción - J. López Rodríguez; H. Puerta del Mar - M. Ceballos Guerrero; Cantabria: H. Marques de Valdecilla - G. Fernández Fresnedo. Castellón: H. General de Castellón - F. Maduell Canals, H. Pérez García. Gerona: Clínica Gerona - R. Pascual, Josep Prim, Serra; H. Comarcal de Palamos - J.M^a Garceran Gui; H. Dr. Josep Trueta -

M. Valles, Josep Bronsoms Artero. Guipuzcoa: H. Ntra. Sra. de Aranzazu - J. Arrieta Lezama. Huelva: H. Juan Ramón Jiménez - J. González Martínez. Jaen: H. Ciudad de Jaen - M^a J. García Cortes. Leon: H. Comarcal del Bierzo - Zovhari Ghais Zedia; DIA-LEON - A. Pérez Alvarez, Tomas de Díos Perrino. Logroño: H. San Millan - M. Sierra Carpio, G. Paraiso. Madrid: Clínica Ruber - F. Dapensa; Fundación Jiménez Díaz - P. de Sequera Ortiz; H. Principe de Asturias - F. Moreno; ASDHO - J. Benito, E. Besada; H. La Princesa - V. Alvarez Chiva; H. del Aire - E. González Parra; H. Gregorio Marañón - C. Vozmediano Poyatos, M^a L. Rodríguez; Clínica Puerta de Hierro - C. Sanz Moreno; H. La Paz - J. Martínez Ara; Clínica Los Enebros - F. Valderrabano; H. Ramón y Cajal - J.L. Teruel Birones. Murcia: H. Rafael Méndez - E. Lucas Guillén, A. Martínez Ruiz. Navarra: H. de Navarra - J. Arteaga Coloma; H. Princesa Sofía de Tudela - R. González Saavedra; H. V. del Camino - J. Unzue Gaztelu. Segovia: H. General de Segovia - M^a J. Fernández Reyes, R. Sánchez Hernández. Sevilla: Clínica San Carlos - J.R. Gutierrez González; H. V. del Rocío - J. Castilla, J.L. Rocha, M^a J. Marcos, F. González. Tarragona: H. Sant Pau I Santa Tecla - J. Soler García, J. Aguilera Jover. Toledo: Club de Dialisis ASDHO - R. Canabal Berlanga. Valencia: H. Clínico Universitario de Valencia - H. Alcocer Ferrer, J. Martín Martín; H. General Universitario de Valencia - A. Pérez García, R. Pons Prades, E. Vidal Martínez; H. Francisco de Borja - A. Galán Serrano. Valladolid: H. Rio Hortega, A. de Paula de Pedro. Vizcaya: H. de Basurto - R. Ortiz de Vigon; H. de Cruces - G. García Erauskin; Zamora: H. V. de la Concha - J. Grande Villoria.

BIBLIOGRAFÍA

- Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995 Mar; 47 (3): 884-890.
- Savage T, Fabbian F, Giles M, Tomson CR, Raine AE. Interdialytic weight gain and 48-h blood pressure in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997 Nov; 12 (11): 2308-2311.
- Salem MM. Hypertension in the hemodialysis population: a survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 1995 Sep; 26 (3): 461-468.
- Dyadyk AI, Bagriy AE, Lebed IA, Yarovaya NF, Schukina EV, Taradin GG. ACE inhibitors captopril and enalapril induce regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997 May; 12 (5): 945-951
- Verresen L; Waer M; Vanrenterghem Y; Michielsen P. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet*. 1990 Dec 1. 336 (8727). P 1360-2.
- Parnes EL; Shapiro WB. Anaphylactoid reactions in hemodialysis patients treated with the AN69 dialyzer. *Kidney Int*. 1991 Dec. 40 (6). P 1148-52.
- Simon P, Potier J, Thebaud HE. [Risk factors for acute hypersensitivity reactions in hemodialysis]. *Nephrologie* 1996; 17 (3): 163-170
- Schulman G, Hakim R, Arias R, Silverberg M, Kaplan AP, Arbeit L. Bradykinin generation by dialysis membranes: possible role in anaphylactoid reaction. *J Am Soc Nephrol*, 1993; 3: 1563-1569.
- Krieter DH; Fink E; Bonner G; You HM; Eisenhauer T. Anaphylactoid reactions during haemodialysis in sheep are associated with bradykinin release. *Nephrol Dial Transplant*. 1995. 10 (4). P 509-13.
- Verresen L, Fink E, Lemke HD, Vanrenterghem Y. Bradykinin is a mediator of anaphylactoid reactions during hemodialysis with AN69 membranes. *Kidney Int* 1994 May;45 (5): 1497-1503.
- Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 793-795.
- Weber M. Clinical safety and tolerability of losartan. *Clin Ther* 1997 Jul; 19 (4): 60 4-616.