

# Efecto a largo plazo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en niños con proteinuria

J.A. Camacho Díaz, A. Giménez Llorc, L. García García y R. Jiménez González

Sección Nefrología. Unidad Integrada Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 219-224)

## Antecedentes

La proteinuria por sí misma representa un riesgo de lesión renal cuando se mantiene elevada de forma persistente a lo largo del tiempo. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden reducir la proteinuria en adultos con diversas nefropatías.

## Pacientes y métodos

Se ha evaluado el efecto del tratamiento con dosis bajas de IECA (captopril y enalapril) en 9 niños con proteinuria afectados de nefropatía glomerular crónica. Los diagnósticos de los pacientes eran: nefropatía de Schönlein-Henoch, enfermedad de Berger, enfermedad de Alport y glomerulonefritis crónica (membranosa, focal y segmentaria y mesangiocapilar). En ningún caso debían recibir tratamiento concomitante, y se excluyeron aquellos que hubieran recibido corticoides, inmunosupresores o hipotensores en los últimos 3 meses. La medicación se administró durante un período de tiempo prolongado (tiempo medio =  $26,6 \pm 6,36$  meses).

## Resultados

La proteinuria que era inicialmente de rango nefrótico (mujeres =  $55,34 \pm 10,44$  mg/m<sup>2</sup>/h) descendió en todos los casos de forma significativa a los 6 meses y al final del tratamiento ( $p < 0,01$  y  $p < 0,05$ ). No se han observado reacciones adversas a la medicación. El descenso en las cifras de filtrado glomerular no fue significativo. Tampoco se modificó de forma significativa la presión arterial durante el tratamiento.

## Conclusiones

Los IECA pueden ser una alternativa eficaz en la reducción de la proteinuria en niños con nefropatías de larga evolución, sin los efectos secundarios de otros fármacos, por lo que pueden utilizarse durante tiempo prolongado.

## Palabras clave:

Proteinuria. Niños. IECA.

## LONG-TERM EFFECT OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN CHILDREN WITH PROTEINURIA

### Background

Prolonged proteinuria is a risk factor for renal damage. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors can reduce proteinuria in adults with different types of nephropathy.

### Patients and methods

We evaluated treatment with low doses of ACE inhibitors (captopril and enalapril) in nine children with proteinuria due to chronic glomerular nephropathy. The patients' diagnoses were Henoch-Schönlein nephropathy, Berger's disease, Alport's disease, and chronic glomerulonephritis (GN) (membranous GN, focal and segmental GN, and membranoproliferative GN). None of the patients were receiving concomitant treatment. Those who had received corticoids, immunosuppressive or hypotensive drugs during the previous 3 months were excluded. The medication was administered over a prolonged period (mean  $26.6 \pm 6.36$  months).

### Results

Proteinuria was initially in the nephrotic range ( $M = 55.34 \pm 10.44$  mg/m<sup>2</sup>/h). In all patients concentrations fell significantly after 6 months and at the end of the treatment ( $p < 0.01$  and  $p < 0.05$ ). No adverse reactions to the medication were observed. The decrease in glomerular filtration rate was not significant. No significant changes in arterial pressure were found during treatment.

### Conclusions

ACE inhibitors could be an effective alternative for reducing proteinuria in children with prolonged nephropathy. These inhibitors do not produce the adverse effects associated with other drugs and can therefore be used for long periods.

**Correspondencia:** Dr. J.A. Camacho Díaz.  
Hospital Sant Joan de Déu.  
Pº Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues. Barcelona.  
Correo electrónico: jcamacho@hsjdbcn.org

Recibido en marzo de 2000.  
Aceptado para su publicación en abril de 2001.

**Key words:**

**Proteinuria. Children. Angiotensin-converting enzyme inhibitors.**

**INTRODUCCIÓN**

Existen diversas nefropatías cuya principal forma de presentación es la proteinuria y que no tienen un tratamiento específico. La proteinuria en sí constituye un riesgo de lesión renal cuando se mantiene elevada de forma persistente a lo largo del tiempo<sup>1</sup>. Basándose en modelos experimentales animales (ratas macho MWF/ztm) Remuzzi y Bertani<sup>2</sup> consideran que en la reducción de masa renal, el envejecimiento y la exposición a distintas toxinas se produce una permeabilidad anormal a macromoléculas que conduciría a glomerulosclerosis. Si esta permeabilidad no se interrumpe, la exposición de las células renales al paso anormal de proteínas evoluciona a insuficiencia renal. Las células mesangiales proliferan y sintetizan una matriz mesangial exagerada y las epiteliales glomerulares sufren modificaciones estructurales y funcionales. El paso excesivo de proteínas por el ultrafiltrado afecta la capacidad de reabsorción de las células tubulares proximales provocando una reacción inflamatoria que evoluciona a la esclerosis<sup>3</sup>.

Las lesiones observadas en los podocitos glomerulares se ha considerado una causa de la proteinuria<sup>4</sup> y, a la inversa, esta lesión se ha descrito como consecuencia de la permeabilidad glomerular y de la acumulación de proteínas plasmáticas en el mesangio<sup>1</sup>. Estos cambios en la microvascularización glomerular constituyen un paso intermedio en el desarrollo de la esclerosis glomerular que conducirá a la insuficiencia renal terminal<sup>2</sup>. Aunque Benner et al<sup>5</sup> consideraron inicialmente que la esclerosis glomerular era secundaria a un aumento de la presión intraglomerular intracapilar, existen otros mecanismos de daño glomerular mediado por cambios hemodinámicos descritos: trastornos en el metabolismo de los lípidos<sup>6</sup>, activación de la coagulación y trombosis intraglomerular<sup>7</sup>, depósitos intrarrenales de calcio<sup>8</sup> e hipertrofia glomerular<sup>9</sup>.

Las maniobras que limiten la permeabilidad capilar anormal retrasan la evolución a insuficiencia renal: la posibilidad de reducir la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) representa su aplicación en clínica humana<sup>3</sup>. La cantidad de la proteinuria está en proporción directa con la lesión renal, aunque no está claro a partir de qué niveles debe empezar a tratarse. Únicamente en la nefropatía diabética en adultos existe consenso en aconsejar el tratamiento de la proteinuria a partir de los 300 mg/24 h<sup>10</sup>.

Los IECA han demostrado su efecto en la reducción de la proteinuria aparte de su efecto hipotensor, sobre todo en pacientes diabéticos<sup>11-14</sup>. Ese efecto se ha demostrado también en pacientes adultos con distintas nefropatías<sup>15,16</sup>. Sin embargo, no existen muchos estudios publicados en niños, y los publicados refieren tratamientos cortos casi siempre asociados a otros fármacos.

Hace 4 años y medio empezamos a tratar niños con proteinuria de distinta etiología en los que no existía indicación de otro tipo de tratamiento (corticoide o inmunosupresor). El objetivo era comprobar ese efecto anti-proteinúrico y renoprotector fuera cual fuera el tipo de enfermedad de base origen de la proteinuria, asegurando la ausencia de efectos secundarios.

**PACIENTES Y MÉTODOS**

Se recogieron niños que presentaban proteinuria secundaria a distintas glomerulopatías en las que el tratamiento etiológico no está claramente establecido. No se puso ningún límite mínimo de edad.

Se estableció como proteinuria mínima aceptable para iniciar un tratamiento un rango  $\geq 20$  mg/m<sup>2</sup>/h (la mitad del considerado rango nefrótico: 40 mg/m<sup>2</sup>/h por el Internacional Study of Kidney Disease in Children)<sup>17,18</sup>. Los pacientes debían presentar una proteinuria persistente de al menos 1 año de duración, sin remisión de la misma durante ese período. Se excluyeron aquellos pacientes con proteinuria secundaria a síndrome nefrótico en sus formas idiopática infantil o congénita tipo finlandés.

Se excluyeron todos los niños que presentaban insuficiencia renal definida como filtrado glomerular  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, medido mediante aclaramiento de creatinina corregido a la superficie corporal del adulto.

No se aceptaron pacientes con proteinuria asociada a tubulopatía compleja (Fanconi, glucosuria, hiperaminoaciduria, hipercalciuria, etc.).

También fueron excluidos los pacientes que habían recibido tratamiento con corticoides, inmunosupresores o hipotensores los últimos 3 meses, por lo que debieron excluirse los niños con glomerulopatías complejas en fase aguda: nefropatía lúpica, nefropatía de Schönlein-Henoch en fase aguda, etc. Este criterio se aplicó con el fin de evitar dudas en cuanto al efecto que pudieran ejercer otros fármacos en la proteinuria.

Antes de iniciar el tratamiento se determinaron la proteinuria y el filtrado glomerular (mediante la fórmula estándar de aclaramiento de creatinina), además de determinaciones analíticas completas que incluía hemograma, proteinograma, colesterol, triglicéridos, equilibrio ácido-básico, ionograma, urea y creatinina. La presión arterial se controló antes de comenzar el tratamiento. Una vez iniciado el mismo se repitieron las mismas pruebas analíticas al mes, a los 3 meses y después de cada 6 meses. Al mismo tiempo se efectuaron controles clínicos de presión arterial utilizando un aparato electrónico Critikon-Dinamap y utilizando como referencia de normalidad las tablas de Andre et al<sup>19</sup>.

El tratamiento inicial fue con captopril en dosis de 1 mg/kg/24 h, y en ningún caso se administró en dosis superiores a 2 mg/kg/24 h. En 2 casos más recientes el tratamiento se inició con enalapril a 0,1 mg/kg/24 h en una sola dosis. En varios pacientes (4 de 7) se sustituyó el

captopril por el enalapril durante su evolución con el fin de facilitar la administración y el cumplimiento. Las dosis se fueron adecuando al peso de los pacientes durante el período de seguimiento.

Teniendo en cuenta que los IECA no presentan como indicación el tratamiento de la proteinuria en nuestro país, se solicitó el consentimiento informado a todos los pacientes y representantes legales explicando los beneficios y posibles perjuicios del tratamiento, que se instauró mediante uso compasivo.

*Estudio estadístico.* Variable de eficacia: reducción de la proteinuria, comparando estadísticamente los resultados de la proteinuria inicial con la proteinuria a los 6 meses y con la proteinuria final en los pacientes con evolución de más de 6 meses. Se utilizó el T-test para datos apareados antes y después del tratamiento.

Como variables de seguridad se consideraron los valores de la filtración glomerular medida mediante aclaramiento de creatinina endógena corregida a la superficie del adulto (fórmula estándar) y medidas de presión arterial, con el fin de detectar descensos significativos en alguna de las dos variables atribuibles a la medicación con IECA. En ambos casos se utilizó el T-test para datos apareados como en el apartado anterior, comparando el valor inicial con los valores obtenidos a los 6 meses y al final del tratamiento.

**RESULTADOS**

Se estudiaron 9 niños que reunían todos los criterios de selección. La edad media fue de 10 años 5 meses (r = 4,9-15 años), 5 mujeres y 4 varones. Todos ellos habían sido sometidos a biopsia renal percutánea durante la evolución de su enfermedad, aunque ello no era un criterio de inclusión. Presentaban una nefropatía de Schön-

lein-Henoch 2 pacientes, uno tipo III (proliferación mesangial o esclerosis focal o difusa con semilunas < 50%) y otro tipo IV (proliferación mesangial o esclerosis focal o difusa con semilunas entre 50 y 75%)<sup>20</sup>. Estaban afectados de enfermedad de Berger (proliferación mesangial con depósitos de inmunoglobulina A en inmunofluorescencia) 3 pacientes. Una paciente presentaba enfermedad de Alport y 3 pacientes tenían glomerulonefritis crónica (mesangiocapilar, focal segmentaria con inmunoglobulina M y membranosa).

En el momento del diagnóstico ningún paciente presentaba hipoproteinemia o hiperlipemia con criterio de síndrome nefrótico<sup>17,18</sup>. La proteinuria, el filtrado glomerular y la presión arterial figuran en la tabla 1, antes del tratamiento, a los 6 meses y al final. La proteinuria media inicial era de rango nefrótico, mientras que las cifras de filtrado glomerular y presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) eran normales.

Durante la administración de IECA no se observaron efectos secundarios atribuibles al fármaco y no fue preciso en ningún caso retirarlo ni disminuir las dosis una vez iniciado. La duración del tratamiento fue: tiempo medio de tratamiento (M ± EEM): 26,6 ± 6,35 meses (r = 6-54 meses).

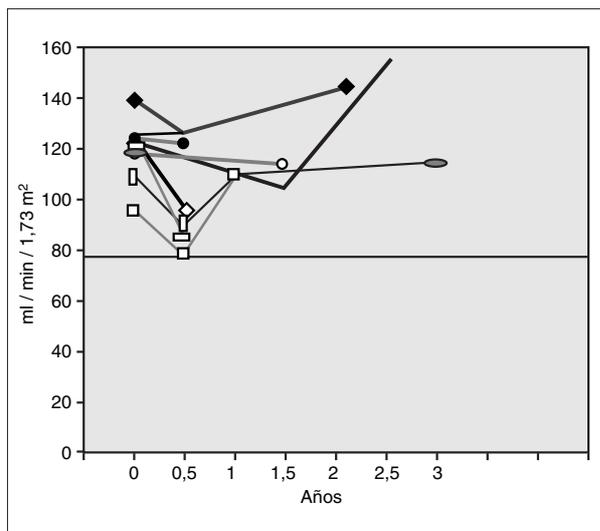
Se observa un descenso significativo en la proteinuria inicial y a los 6 meses de tratamiento, así como cuando se compara con la proteinuria al final del mismo. Sin embargo, no hay diferencias entre la proteinuria a los 6 meses y la proteinuria final (tabla 1).

El filtrado glomerular sufre un descenso no significativo, siempre dentro de los límites normales (fig. 1), si se comparan las cifras iniciales y las obtenidas a los 6 meses de tratamiento. Vuelve a aumentar entre los 6 meses y el final del mismo, siempre de forma no significativa. Estadísticamente no hay diferencias entre los valores inicia-

TABLA 1. Respuesta clínica y bioquímica a los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina

	Pretratamiento	A los 6 meses	Final
Proteinuria (mg/m <sup>2</sup> /h)	55,34 ± 10,44*	22,20 ± 5,3*	14,24 ± 4,75
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	120,9 ± 4,02	104,19 ± 5,73	107,46 ± 4,42
PAS (mmHg)	115,11 ± 2,35	122,33 ± 5,19	111,56 ± 6,11
PAD (mmHg)	64,56 ± 2,83	58,89 ± 3,79	60,78 ± 4,56

Los valores vienen expresados en medida ± EEM.  
\*p < 0,01; \*\*p = NS; \*\*\*p > 0,05.



**Figura 1.** Evolución del filtrado glomerular en el tiempo (aclaramiento de creatinina).

les, a los 6 meses y al final del tratamiento (tabla 1). Tampoco existen entre los valores a los 6 meses y los finales.

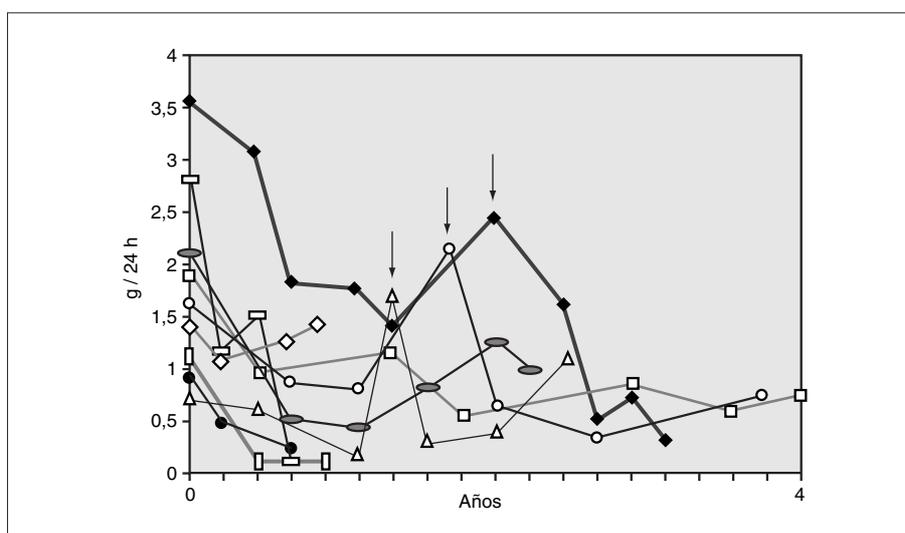
En cuanto a la presión arterial no se encontraron diferencias entre los valores iniciales y a los 6 meses ni en la PAS ni en la PAD. Tampoco entre los valores iniciales y los finales ni cuando se compararon los valores a los 6 meses con los valores al final del tratamiento (tabla 1).

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos confirman que el captopril y el enalapril, en dosis muy bajas tienen efecto reductor de la proteinuria en niños afectados de distintas glomerulopatías. Con esas dosis no se detectan cambios significativos en el filtrado glomerular ni en la presión arterial. Estos datos coinciden con el trabajo de Tracht-

man y Gauthier<sup>21</sup> en cuya serie se obtenían los mismos resultados, teniendo en cuenta también el escaso número de pacientes<sup>8</sup> y la heterogeneidad de diagnósticos (nefropatía lúpica, glomerulosclerosis segmentaria y focal y displasia quística). Nuestros pacientes presentan enfermedad glomerular diferente, han sido tratados durante más tiempo y las dosis de IECA han sido más bajas. A los 6 meses el efecto de reducción de la proteinuria es significativo y se mantiene durante todo el tiempo de evolución adecuando las dosis al incremento de peso del paciente. En algunos casos en que la proteinuria había desaparecido y se retiró la medicación, en el control siguiente volvió a presentarse (fig. 2). Existe la posibilidad de que algún paciente presentara una remisión espontánea de su proceso durante el período de estudio, en cuyo caso el descenso de las cifras de proteinuria no se debería al efecto del IECA. En los 3 niños con glomerulonefritis crónica, sobre todo la paciente con glomerulonefritis membranosa sería un hecho posible pero muy improbable, teniendo en cuenta que todos los pacientes tenían una proteinuria mantenida durante al menos 1 año. En cualquier caso pensamos que se trataría de una coincidencia.

Excepción hecha del citado trabajo existen pocas referencias del efecto reductor de los IECA en la proteinuria en niños. Milliner y Morgenstern<sup>22</sup> presentan una serie de 6 niños con síndrome nefrótico corticorresistente secundario a distintas glomerulopatías (glomerulosclerosis focal segmentaria y nefropatía de Schönlein-Henoch) en los que consiguen ese efecto en todos ellos y al mismo tiempo pueden reducir las dosis de diuréticos que llevaban. Ninguno de nuestros pacientes llevó otro tipo de tratamiento que pudiera representar un sesgo en los resultados. En ese mismo trabajo también se observa el empeoramiento de la proteinuria al retirar el IECA que nosotros hemos constatado. Se han utilizado con cierto éxito en el tratamiento sintomático del congénito<sup>23,24</sup> aunque siempre



**Figura 2.** Tiempo de evolución de la proteinuria. Las flechas muestran el incremento de la proteinuria al retirar la medicación con IECA.

acompañando a otros fármacos (perfusiones de albúmina, diuréticos, hipolipemiantes o indometacina) lo que hace difícil su valoración.

En otras enfermedades como la nefropatía por reflujo<sup>25</sup> la reducción de la microalbuminuria sin cambios en el filtrado glomerular ni en la presión arterial y con efecto a largo plazo (2 años) hace tener esperanzas en evitar la progresión a insuficiencia renal crónica en niños. También se ha demostrado su eficacia en la nefropatía IgA (Berger), aunque sólo en pacientes adultos<sup>26</sup>.

Los IECA producen cambios funcionales en la fisiología renal que al mismo tiempo que pueden reducir la presión arterial modifican la dinámica glomerular<sup>26</sup>. La inhibición de la conversión de angiotensina I a angiotensina II aumenta las concentraciones de bradicininas estimulándose la síntesis de prostaglandinas. Estas tres acciones aumentan el flujo renal. Al aumentar el flujo se reduce la concentración de proteínas a lo largo del capilar glomerular, disminuye el gradiente de difusión y disminuye la proteinuria. Estos efectos confieren el papel de renoprotección a los IECA que alargan el tiempo en presentar insuficiencia renal en pacientes de riesgo<sup>27</sup>. Este efecto está probado en pacientes adultos afectados de nefropatía no diabética con proteinuria<sup>28</sup>.

La utilización de IECA en nefropatía diabética incipiente está aceptada en nuestro país en pacientes a partir de 12 años con microalbuminuria (30-300 mg/24 h), aunque sean normotensos, con el fin de reducir la hiperfiltración y la presión intraglomerular<sup>10</sup>.

Nuestra serie es la más amplia en niños de las publicadas en la literatura y es la única en la que los pacientes fueron sometidos a monoterapia. Sin embargo, el escaso número de casos impide llegar a ninguna conclusión estadística definitiva; tampoco puede afirmarse que los IECA estén más indicados en una u otra de las enfermedades de las que son portadores los pacientes, eso requerirá estudios multicéntricos que reúnan un suficiente número de casos de cada una de ellas. La impresión documentada en el trabajo es que los niños con proteinuria incluso de rango no nefrótico, secundaria a distintos procesos, como nuestros casos y los otros publicados, son susceptibles de tratamiento en dosis bajas de IECA para retrasar el desarrollo de la insuficiencia renal. Nuestros pacientes han sido tratados durante un período largo de tiempo, sin efectos secundarios y con una reducción mantenida de la proteinuria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Broyer M, Gubler MC. Protéinurie et syndrome néphrotique. En: Royer P, Habib R, Matthieu H, Broyer M, eds. *Néphrologie Pédiatrique*. París: Flammarion, 1983; 259-273.
2. Remuzzi G, Bertani T. International Society of Nephrology. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-394.
3. Bertani T, Cuttillo F, Zoja C, Brogginini M, Remuzzi G. Tubulointerstitial lesions mediate renal damage in adriamycin glomerulopathy. *Kidney Int* 1986; 30: 488-496.
4. Rennke HG, Klein PS. Pathogenesis and significance of non-primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 443-456.
5. Benner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-659.
6. Diamond JR, Karnovsky MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis. *Kidney Int* 1988; 33: 917-924.
7. Klahr S, Heifets M, Purkerson ML. The influence of anticoagulation on the progression of experimental renal disease. En: Mitch WE, Brenner BM, Stein JH, eds. *The progressive nature of renal disease*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1986; 45.
8. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE. Calcification in end-stage kidneys. *Am J Med* 1981; 71: 33-37.
9. Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular hemodynamic changes vs hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1989; 35: 654-660.
10. Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología* 1997; 6: 467-474.
11. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39: 587-593.
12. North American Microalbuminuria Study Group. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 1995; 99: 497-504.
13. Hebert LA, Bain RP, Verme D, Cattran D, Whittier FC, Tolchin N et al. Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1994; 46: 1688-1693.
14. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria captopril Study Group. *JAMA* 1994; 271: 275-279.
15. Kurkus J, Thysell H. Reduction of albuminuria after angiotensin converting enzyme inhibition in various renal disorders. *Scand J Urol Nephrol* 1990; 24: 63-68.
16. Fabbri A, Cocchi R, Degli Espositi E, Lucatello A, Sturani A, Tampieri G et al. Antiproteinuric effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients with primary glomerular disease and normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (Suppl 1): 81-83.
17. International Study of Kidney disease in Children. The primary syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98: 561-564.
18. Tina LU, Filder RD. Hematuria and proteinuria. En: Barakat AY, ed. *Renal disease in children*. Nueva York: Springer-Verlag, 1990; 133-155.
19. Andre JL, Deschamps JP, Gueguen R. Tensión arterielle chez l'enfant et l'adollescent. *Arch Fr Pédiatr* 1980; 37: 477.
20. Camacho JA, García L, Giménez A, López F, Guardia E, Vila J. Nefropatía de Schönlein-Henoch en la infancia. Estudio clínico e histológico de 31 casos. *An Esp Pediatr* 1985; 22: 12-18.

21. Trachtman H, Gauthier B. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on proteinuria in children with renal disease. *J Pediatr* 1988; 112: 295-298.
22. Milliner DS, Morgenstern BZ. Angiotensin converting enzyme inhibitors for reduction of proteinuria in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 587-590.
23. Guez S, Giani M, Melzi ML, Antignac C, Assael BM. Adequate clinical control of congenital nephrotic syndrome by enalapril. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 130-132.
24. Pomeranz A, Wolach B, Berheim J, Korzets Z. Successful treatment of Finnish congenital nephrotic syndrome with captopril and indometacin. *J Pediatr* 1995; 126: 140-142.
25. Lama G, Salsano ME, Pedulla M, Grassia C, Ruocco G. Angiotensin converting enzyme inhibitors and reflux nephropathy: 2 years follow-up. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 714-718.
26. Huissoon AP, Meehan S, Keog JA. Reduction of proteinuria with captopril therapy in patients with focal segmental glomerulosclerosis and IgA nephropathy. *Ir J Med Sci* 1991; 160: 319-321.
27. Navis G, De Zeeuw D, De Jong PE. ACE-inhibitors: panacea for progressive renal disease? *Lancet* 1997; 349: 1852-1853.
28. The Gisen Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.