



Enfermedad coronaria en trasplante renal

R. Marcén

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son muy frecuentes en la población general, y afectan a la mayor parte de la población adulta a partir de los 60 años¹. Además, constituyen la principal causa de muerte en las sociedades occidentales. La incidencia de la enfermedad cardiovascular en general y de la enfermedad coronaria en particular varía de unos países a otros, oscilando entre 835 casos por 100.000 habitantes en Finlandia a 210 casos por 100.000 habitantes en Cataluña². Cuando se consideraron solamente los eventos que produjeron el fallecimiento del enfermo la incidencia fue de 389 y 63 por 100.000 habitantes respectivamente². En España, según datos correspondientes a 1992, la enfermedad cardiovascular ocasionó el 40% de los fallecimientos y de éstos aproximadamente un 25% se debieron a enfermedad isquémica cardíaca³. En los EE.UU., a pesar del descenso de la mortalidad por enfermedad coronaria desde los años 60, ésta sigue siendo la principal causa de fallecimiento⁴.

En los enfermos con insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis en EE.UU., la enfermedad coronaria es 3-8 veces más frecuente que en la población general⁵⁻⁷ y la mortalidad 30 veces⁵⁻⁷. Al contrario de lo que ocurre en ésta, la mortalidad por dicha causa no está descendiendo⁸. Según datos de la EDTA, las enfermedades cardiovasculares ocasionan alrededor del 50% de los fallecimientos y a la enfermedad coronaria se debe aproximadamente un tercio de esta mortalidad⁹. En España, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el enfermo en diálisis¹⁰. En el trasplante renal, las enfermedades cardiovasculares han pasado a ser la primera causa de fallecimiento de los enfermos sobrepasando a la infección que lo fue hasta el comienzo de los años 80¹¹⁻¹³. Es decir, que a pesar de las mejoras en las técnicas de trasplante y en

los regímenes de inmunosupresión, la morbilidad y mortalidad cardiovascular no han descendido en la población trasplantada. La contribución de la enfermedad coronaria a la mortalidad cardiovascular se ha estimado en alrededor de un 50% del total^{9,13}. No obstante su importancia como causa de fallecimiento en el trasplante renal, los estudios que analizan la prevalencia, los factores de riesgo y las formas de prevención y tratamiento, son escasos y se refieren a datos procedentes de los países del norte de Europa y de los Estados Unidos¹⁴⁻¹⁹. Hasta el presente carecemos de estudios sobre enfermedad coronaria en los receptores de trasplante renal en los países mediterráneos y por supuesto de España.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La prevalencia de la enfermedad coronaria está expresada en la tabla I. Cuando se definió por una historia previa de angina o infarto de miocardio, osciló entre el 8 y el 15%, que equivale a 3-4 veces la de la población general seleccionada con una misma distribución de edad y sexo. Levey y cols.⁵ dan una prevalencia del 3% al 4% por año también 3-5 veces superior a la de población general. Aakhus y cols.¹⁶ señalan que la prevalencia de enfermedad coronaria aumenta once veces en el grupo de edad entre 40-49 años respecto de la población general y se equipara a la de la población de 60 años. En los enfermos con edad entre 60-69 años el incremento fue 3 veces el de la población general. Para Kasiske y cols., 1996¹⁸ el 23% de los enfermos con injerto funcional más de 15 años presentaban cardiopatía isquémica. Según el Registro Catalán de tratamiento de la insuficiencia renal²¹ el 12% de un grupo de enfermos trasplantados con edades entre 55 y 70 años padecía cardiopatía isquémica. En la serie del hospital Ramón y Cajal de 501 enfermos de edades entre 18 y 70 años, tratados con ciclosporina, la prevalencia de enfermedad coronaria es del 6,6% y la incidencia de 11,3 casos/1.000 enfermos/años, es decir, cinco veces la de la población de Cataluña incluida en el MONICA Project que era de 220 casos/100.000 habitantes/año.

Correspondencia: Roberto Marcén
Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar Viejo, km. 9,1
28034 Madrid

Tabla I. Prevalencia (%) de la enfermedad coronaria en enfermos con trasplante renal

Autor	Población trasplantada			Población general		
	Angina	IAM	Total	Angina	IAM	Total
Surdacki y cols., 1995	–	–	7,9	–	–	–
Aakhus y cols., 1999	10,8	3,4	14,0	4,0	2,3	–
Kasiske, 1988	6,4	6,4	15,1	2,3	1,3	3,4
Kasiske y cols., 1996	–	–	12,6*	–	–	–
Kasiske y cols., 2000	–	–	8,2*	–	–	–
Hospital Ramón y Cajal	–	–	6,6	–	–	–

*Cardiopatía isquémica: IAM, revascularización o fallecimiento por cardiopatía isquémica.

SIGNIFICACIÓN CLÍNICA

En las líneas precedentes hemos analizado la prevalencia de la enfermedad coronaria, pero ésta ocasiona una mortalidad (tabla II) y su consecuencia añadida que es la pérdida del injerto. En los datos del registro de la EDTA, el infarto de miocardio fue la causa del 17% de los fallecimientos de los enfermos trasplantados y constituía el 47% de los debidos a enfermedades cardiovasculares⁹, similares resultados se han objetivado en otros estudios^{18,22}. Sin embargo, en la serie de Lindholm y cols.¹⁵ que incluye enfermos de Suecia y Noruega, ocasionó el 45% de fallecimientos. En dicho estudio, la mortalidad en los receptores no diabéticos de un injerto de donante cadáver de edad entre 55-64 años fue aproximadamente 7,8 veces más elevada que la población general, alcanzando hasta 17,4 veces en los enfermos con nefropatía diabética¹⁵. En la experiencia del hospital Ramón y Cajal citada previamente, la mortalidad por cardiopatía isquémica fue del 15% de los 61 fallecidos con trasplante funcional, o 3,1 fallecimientos por 1.000 enfermos/año que es 5 veces la de la población general³.

Las pérdidas del injerto por fallecimiento por infarto agudo de miocardio fueron del 1,9% en los 1.932 enfermos trasplantados en 10 años de la serie de West y cols.²², esta proporción aumenta al 3,7%

cuando se consideran las muertes súbitas que en algunos casos podrían ser debidas a enfermedad coronaria. De los 501 enfermos trasplantados y tratados con ciclosporina del hospital Ramón y Cajal 9 fallecieron de infarto agudo de miocardio y 5 de muerte súbita lo que da unos resultados parecidos a la serie americana precedente, aunque el seguimiento en nuestros receptores fue más prolongado (14 años).

INFLUENCIA DEL TRASPLANTE EN LA ENFERMEDAD CORONARIA

Un injerto funcional mejora todas aquellas manifestaciones clínicas y complicaciones debidas a la uremia. Por lo tanto debe tener un efecto beneficioso sobre la miocardiopatía urémica. En un estudio realizado en nuestro servicio por Teruel y cols.²³ en un grupo de enfermos trasplantados en tratamiento con azatioprina y prednisona, la masa ventricular izquierda se redujo de forma significativa al año de un trasplante funcional. Recientemente Parfrey y cols.²⁴ se observan una normalización de la contractilidad del ventrículo izquierdo, un regreso de la hipertrofia ventricular izquierda y una mejoría de la cavidad en la dilatación del ventrículo izquierdo.

Tabla II. Mortalidad por infarto agudo de miocardio (IAM) en enfermos con trasplante renal funcional

	Trasplantes (n)	Seguimiento (años)	Exitos totales	Exitos IAM
Hill y cols., 1991	1.047	21	246 (25%)	35 (14%)
Raine y cols., 1992	–	–	–	(17%)
Lindhold y cols., 1995	1.347	5	226 (17%)	102 (45%)
Kasiske, 1996	706	14	168 (24%)	32 (19%)
West y cols., 1996	1.932	10	220 (12%)	37 (17%)
Hospital Ramón y Cajal	501	14	61 (12%)	9 (15%)

En cuanto a la enfermedad coronaria, hay datos indirectos de que el trasplante renal puede mejorarla. Surdacki y cols.²⁰ señalaban una mejoría de la mortalidad cardiovascular en los enfermos trasplantados respecto los de diálisis después de ajustarlos con otras variables. En los datos del registro americano^{25,26}, la mortalidad del enfermo trasplantado después de haber tenido un infarto agudo de miocardio fue más baja que la mortalidad de los enfermos en diálisis, tanto cuando se analizaron todas las causas de muerte como cuando se analizaron solamente las causas de fallecimiento cardíacas. Así, mientras la mortalidad del enfermo en diálisis al año del infarto agudo de miocardio era del 59% y del 90% a los 5 años, en el enfermo trasplantado eran del 24% y del 47% respectivamente. Esto supone un riesgo relativo del 2,74 en los enfermos en diálisis respecto del trasplante para todas causas de fallecimiento y un riesgo relativo de 4,45 respecto del trasplante para fallecimientos de causa cardíaca. Sin embargo estos resultados se deben interpretar con precaución puesto que incluso después de ajustarlos por edad, sexo, comorbilidad, etc., los enfermos en diálisis y los trasplantados pueden no ser comparables. En ambos casos diálisis y trasplante, la edad avanzada y la diabetes como enfermedad renal primaria fueron los factores de riesgo más importantes de mortalidad²⁶. En el Registro Catalán²¹ en enfermos mayores de 55 años, la prevalencia de cardiopatía isquémica fue inferior en el enfermo trasplantado que en aquellos que habían permanecido en diálisis a pesar de ser similar en los dos grupos cuando se comenzó el tratamiento sustitutivo. Aunque es posible que estos resultados pueden estar influenciados por la selección de enfermos o por la mayor permanencia del enfermo no trasplantado en diálisis, también pueden ser atribuidos al efecto beneficioso del trasplante.

FACTORES DE RIESGO

En el enfermo con trasplante renal, los factores de riesgo serían aquellos de la población general en el caso de que la incidencia de la enfermedad cardiovascular fue similar. Al ser más alta de la prevista por los factores de riesgo tradicionales hay que pensar en una mayor prevalencia de éstos o en otros factores como aquellos condicionados por la propia uremia, el tratamiento dialítico previo, y los derivados de la inmunosupresión utilizada. Los factores de riesgo de la población general incluyen: edad avanzada, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaco e inactividad física²⁷⁻²⁹. En la situación de insuficiencia renal crónica, factores aterogénicos como la

hipertensión arterial, la hiperlipidemia, el tabaco, la inactividad física están presentes en un importante número de enfermos y además se asocian otros como la proteinuria, el aumento del fluido extracelular, las alteraciones hidroelectrolíticas, la anemia, los niveles elevados de factores trombogénicos y la hiperhomocisteinemia que pueden condicionar a los primeros o constituir factores de riesgo adicionales e independientes^{6,8,30-32}. Este aumento de los factores de riesgo es posiblemente lo que determina un aumento de 2-3 veces la incidencia de infarto agudo de miocardio en la situación de insuficiencia renal respecto de la población general^{33,34}. Durante el tratamiento con diálisis se mejoran algunos de los factores señalados previamente y aparecen otros derivados del propio procedimiento³⁵⁻³⁸. Al ser, en algunos estudios, la incidencia de enfermedad coronaria similar a la del enfermo con fallo renal se ha sugerido que es fundamentalmente el estado urémico más que por la diálisis el causante de la aterosclerosis acelerada que padecen estos enfermos³⁴. Postrasplante renal también desaparecen o mejoran algunos factores de riesgo, pero siguen persistiendo otros, algunos de ellos con mayor prevalencia, a los que hay que añadir aquellos ocasionados por la inmunosupresión: esteroides, anticalcineurínicos (ciclosporina, tacrólimus) y rapamicina¹⁴. En estudios antiguos, el enfermo con trasplante renal era considerado de riesgo similar para enfermedad vascular oclusiva a los enfermos del estudio Framingham que fumaban, tenían hipertensión, hiperlipidemia e intolerancia a la glucosa. Hay que tener en cuenta que la mayoría de estas condiciones estaban presentes en mayor o menor proporción en los enfermos trasplantados¹⁴. Más recientemente se sigue considerando como población de alto riesgo por los expertos de la Task Force de la National Kidney Foundation⁵.

El análisis de los factores de riesgo cardiovascular en general y de cardiopatía isquémica en particular en el enfermo trasplantado se ha realizado en seis trabajos de los cuales solamente uno es prospectivo¹⁵ que se refiere a mortalidad por cardiopatía isquémica y no a prevalencia. De estos seis estudios, tres analizan la misma serie en momentos cronológicamente diferentes y con un número de enfermos progresivamente creciente¹⁷⁻¹⁹. En el último análisis realizado por Kasiske y cols.¹⁹ comparan la incidencia de cardiopatía isquémica observada un año después del trasplante y la esperada, calculada ésta mediante ecuaciones basadas en la relación entre factores de riesgo y cardiopatía isquémica en el estudio Framingham²⁹. Se identificaron como factores de riesgo la mayor parte de aquellos encontrados en la población general (edad, tabaco, diabetes, hiper-

colesterolemia pretrasplante) con mayor grado de asociación y además los episodios de rechazo, la hipertrigliceridemia pretrasplante, la proteinuria y los niveles bajos de seroalbúmina. Es importante señalar que la cardiopatía isquémica previa al trasplante es un factor de riesgo importante cuando se consideran también los eventos precoces^{18,19}, un hecho a tener en cuenta puesto que la presentan el 9,5% de los enfermos en el momento del trasplante¹⁷. Por otra parte, la diabetes constituye un factor de riesgo en todas las series¹⁵⁻²⁰. También se ha observado una asociación entre cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular periférica^{16,18}. Sorprendentemente la hipertensión arterial que es un factor de riesgo en la población general, no lo es en la población trasplantada. Aunque no hay una explicación definitiva, la extraordinaria frecuencia de esta complicación y el número limitado de enfermos incluidos en los estudios pueden ser los responsables.

SISTEMÁTICA DE ESTUDIO DEL RECEPTOR

La práctica cardiológica clasifica a los enfermos según su riesgo para enfermedad cardiovascular en tres grupos. Enfermos de «alto riesgo» que son aquellos con enfermedad cardiovascular preexistente. Enfermos de «riesgo intermedio» aquellos sin enfermedad cardiovascular pero con múltiples factores de riesgo o diabetes. Enfermos de «bajo riesgo» aquellos sin enfermedad cardiovascular, no diabéticos y con uno o con ningún factor de riesgo^{5,39-42}. Antes de ser incluido en lista de espera de trasplante a todo enfermo se le debe de realizar una evaluación cardiovascular con objeto de conocer la patología que presenta y considerar su corrección^{40,43}. De acuerdo con la clasificación anterior según el enfermo pertenezca a uno o a otro grupo, la aproximación diagnóstica será diferente. En el caso de los enfermos de «bajo riesgo» pueden ser incluidos en la lista de trasplante sin necesidad de exploraciones o estudios previos, dentro de esta categoría deben estar los enfermos asintomáticos a los que se les ha realizado recientemente un procedimiento de revascularización. Los enfermos de «alto riesgo» o «riesgo intermedio» precisan una evaluación más completa^{5,41-44}. Al enfermo de «alto riesgo» con síntomas de enfermedad coronaria, evidencia de infarto agudo de miocardio en el ECG o insuficiencia cardíaca se le debe realizar angiografía coronaria antes del trasplante para evaluar la función sistólica del ventrículo izquierdo así como la presencia de enfermedad coronaria y realizar el procedimiento de revascularización que se considere adecuado. En un estudio randomizado en enfermos

diabéticos la estrategia de evaluación y corrección de la lesión coronaria pretrasplante redujo la mortalidad por infarto agudo de miocardio y por enfermedad coronaria⁴⁵. En los enfermos de «riesgo intermedio» se recomienda la realización de una prueba no invasiva para descartar la existencia de enfermedad coronaria, teniendo en cuenta que algunos enfermos como por ejemplo los diabéticos pueden presentar dicha enfermedad en ausencia de síntomas. Sin embargo la estrategia ideal de estudio de los enfermos asintomáticos no ha sido establecida de forma definitiva. Las pruebas no invasivas a realizar son la prueba de esfuerzo, la gammagrafía con talio-dipiridamol o el ecocardiograma con dobutamina. La prueba de esfuerzo no puede realizarse en ocasiones en los enfermos con insuficiencia renal crónica, o bien por la dificultad en la interpretación por las alteraciones basales del ECG, o por la incapacidad del enfermo para alcanzar la frecuencia cardíaca necesaria durante el ejercicio que pueda darnos una predicción razonable^{40,43}. La gammagrafía con talio-dipiridamol para identificar individuos con cardiopatía isquémica está en la actualidad debatida, mientras algunos sostienen su utilidad^{37,46}, otros no encuentran relación entre los hallazgos de la prueba y la mortalidad cardíaca^{47,48}. La ecografía durante la infusión con dobutamina ha sido preconizada como un procedimiento superior de *screening* que la gammagrafía con talio-dipiridamol⁴³. En un estudio reciente en el que se comparaba con la angiografía coronaria, la sensibilidad y especificidad fueron del 75% y 76% respectivamente para estenosis superiores al 75% y del 52% y 74% para estenosis del 50-70%⁴⁹. Estas recomendaciones están basadas en datos estadísticos americanos en los que la población diabética alcanza el 25% de los enfermos trasplantados¹⁹. Una aproximación algo más restrictiva de estudio de la posible enfermedad coronaria ha sido propuesta por el comité de expertos de la EDTA⁵⁰. Desconocemos si es adecuada la adopción de las mismas sistemáticas en nuestra población desde el punto de vista coste/beneficio dada la prevalencia de enfermedad coronaria en la población general. Recientemente y debido a las limitaciones de los procedimientos no invasivos precedentes que no permiten una visualización y cuantificación directa de las estenosis de las arterias coronarias se han comenzado a explorar nuevas técnicas de imagen no invasivas como la resonancia magnética, la tomografía por haz de electrones, el escáner helicoidal, etc., que posiblemente en un futuro no muy lejano nos van a permitir tomar decisiones en cuanto al tratamiento de la enfermedad coronaria en el enfermo con insuficiencia renal⁵¹.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Al menos en teoría, el tratamiento de la cardiopatía isquémica en el enfermo trasplantado debería comenzar con el control de los factores de riesgo presentes en los períodos de insuficiencia renal y de diálisis. Aunque no hay estudios prospectivos que demuestren que la modificación de algún factor de riesgo reduzca la frecuencia de eventos cardiovasculares pre o postrasplante⁵². Ya se ha hablado de la sistemática de estudio del enfermo con posible cardiopatía isquémica en líneas precedentes. El tratamiento mediante técnicas de revascularización como la dilatación transluminal percutánea, el stent o el by-pass coronario estarían indicados en enfermos sintomáticos. El by-pass de las arterias coronarias parece tener mejores resultados que las otras técnicas de revascularización en los enfermos en diálisis⁵³. Sin embargo no se conoce si tales intervenciones mejoran la supervivencia del enfermo. Tampoco está claro si los enfermos que han sido sometidos a procedimientos de revascularización serán considerados posteriormente para inclusión en las listas de trasplante⁵².

Después del trasplante renal habría que seguir insistiendo en el control de los factores de riesgo, que se han clasificado en inmodificables, difíciles de modificar y modificables. Entre los inmodificables están lógicamente la edad, el sexo, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares previas. Los difíciles de modificar son el tabaco, el régimen de vida. Los modificables incluyen: la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, la hiperhomocisteinemia. Teniendo en cuenta esta clasificación solamente sobre los dos últimos grupos es posible intervenir, a pesar de no haber evidencia en estudios controlados del valor de estas medidas, parece razonable seguir algunas recomendaciones.

La hipertensión arterial tiene una prevalencia que oscila entre el 70-85% en el enfermo trasplantado, superior a la de la población general y a la de los enfermos con insuficiencia renal crónica con niveles semejantes de función renal⁵⁴⁻⁵⁷ y depende en parte del tratamiento inmunosupresor⁵⁸. Una tensión arterial inferior a 140/90 mm de Hg o incluso de 125/75 mmHg ha sido recomendada para enfermos con insuficiencia renal⁵⁹. Basados en hallazgos experimentales⁶⁰ sería razonable la utilización de los inhibidores del enzima de conversión como medicación antihipertensiva específica. El problema con estos fármacos es el empeoramiento de la función renal, la anemia y la hiperpotasemia. Algunos bloqueantes de los canales del calcio pueden tener la ventaja de mitigar la toxicidad renal de la ciclosporina, siendo sus efectos indeseables el edema de

miembros inferiores y la hiperplasia gingival. En la actualidad no hay datos concluyentes sobre el fármaco de elección en el control de la hipertensión arterial en el enfermo trasplantado.

La hiperlipidemia es una complicación que afecta al 60-75% de la población trasplantada⁴². El aumento del LDL colesterol es la alteración más frecuente. Se recomienda mantener los niveles de LDL colesterol según las normas recomendadas por el NCEP, las cifras de bajo riesgo son < 200 mg/dl para el colesterol total y < 130 mg/dl para LDL colesterol⁶¹, en el supuesto que al igual que en la población general la reducción de los niveles de colesterol conducirá a un descenso de los eventos cardiovasculares⁶². La utilización de dietas pobres en colesterol se han mostrado poco efectivas en el tratamiento de la hiperlipidemia postrasplante⁶³⁻⁶⁵ puesto que los niveles de LDL colesterol y de triglicéridos se correlacionan con el grado de fallo renal⁶³ y es necesaria la administración de hipolipemiantes. Los hipolipemiantes recomendados son las estatinas⁶⁴⁻⁶⁹ que pueden tener un efecto protector de la función del injerto y además desacelerar el proceso de aterosclerosis por mecanismos diferentes de la reducción de colesterol⁶⁶. La combinación de estatinas con fibratos como gemfibrozil tiene efecto aditivo y permite el control de la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que no responden a monoterapia⁷⁰. Entre los inmunosupresores, el tacrólimus tiene un menor efecto hiperlipemiente que la ciclosporina, por lo que puede ser una alternativa terapéutica de la hipercolesterolemia en enfermos en ciclosporina⁷¹. Ritz y cols.⁷² en un editorial publicado recientemente preconizan la administración sistémica de estatinas al enfermo trasplantado fundamentando sus argumentos en la consideración de dichos enfermos como una población de alto riesgo cardiovascular.

La prevalencia de consumo de tabaco en la población trasplantada es del 26%²⁰ teniendo en cuenta sus efectos en la población general, es deseable el abandono del tabaco, pero solamente un 15% lo abandona de forma definitiva⁷². Considerando que la situación de trasplante renal ha sido definida como un estado de hipercoagulabilidad la administración sistemática de aspirina a dosis entre 75 y 325 mg/día también estaría indicada en los enfermos de riesgo. En la población general previene el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y la presentación de nuevos episodios en aquellos enfermos con antecedentes^{73,74}. Los niveles de homocisteína suelen estar elevados en el enfermo trasplantado⁷⁵ y se ha observado una correlación entre éstos y la incidencia de eventos cardiovasculares⁷⁶, por lo que la utilización de suplementos de vitamina B₁₂ y ácido

fólico para controlar la hiperhomocisteinemia sería otro método de prevención⁷⁷.

El tratamiento específico de la enfermedad coronaria en el enfermo trasplantado es aproximadamente el mismo que en la población general^{78,79}. En enfermos de bajo riesgo con enfermedad de un solo vaso y función ventricular normal se intentará tratamiento médico con agentes anti-anginosos, aspirina y modificaciones de los factores de riesgo. En los enfermos de riesgo intermedio o alto se debe intentar la revascularización, entre los procedimientos disponibles el by-pass de las arterias coronarias es la estrategia recomendada por algunos autores por el menor riesgo de reestenosis^{5,79}.

BIBLIOGRAFÍA

- Wilson PWF, Culleton BF: Epidemiology of cardiovascular disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 3): S56-S65, 1998.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P for the MONICA Project: Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project population. *Lancet* 353: 1547-1557, 1999.
- Villar F, Banegas JR, Rodríguez F, Del Rey J: Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin* 110: 321-327, 1998.
- McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, Luepker AV for the Minnesota Heart Survey Investigators: Recent trends in acute coronary heart disease. Mortality, morbidity, medical care and risk factors. *N Engl J Med* 334: 884-890, 1996.
- Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfrey PS, Pfeffer MA, Wenger NK, Wilson PWF, Writth JT: controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 32: 853-906, 1998.
- Levey AS, Eknoyan G: Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 14: 828-833, 1999.
- Parfrey PS, Foley RN: The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 10: 1606-1615, 1999.
- Rostand SG: Coronary heart disease in chronic renal insufficiency: some management considerations. *J Am Soc Nephrol* 11: 1948-1956, 2000.
- Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JHH, Geerlings W, Landais P, Loirat C, Mallick NP, Selwood NH, Tufveson G, Valderrábano F: Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 7 (Supl. 2): 7-35, 1992.
- Amenábar JJ, García-López F, Robles NR, Saracho R: 1997 Spanish Nephrology Association (Sociedad Española de Nefrología) report on dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2841-2845, 1999.
- Brynger H, Brunner FP, Chantler C, Donckerwolcke RA, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH, Wing AJ: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, X, 1979. *Proc Eur Dial Transplant Ass* 17: 2-87, 1980.
- Hill MH, Grossman RA, Feldman HI, Hurwitz S, Dafoe DC: Changes in causes of death after renal transplantation, 1966 to 1987. *Am J Kidney Dis* 17: 512-518, 1991.
- Matas AJ, Gilligham KJ, Sutherland DER: Half-life and risk factors for kidney transplant outcome-importance of death with function. *Transplantation* 55: 757-761, 1993.
- Raine AEG: Hypertension and ischaemic heart disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 1): 95-100, 1995.
- Lindholm A, Albrechtsen D, Frödin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G: Ischaemic heart disease-major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 60: 451-457, 1995.
- Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE: Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 648-654, 1999.
- Kasiske BL: Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 84: 985-992, 1988.
- Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ: Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 7: 158-165, 1996.
- Kasiske BL, Chakkeri HA, Roel J: Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1735-1743, 2000.
- Surdacki A, Wieczorek-Surdacka E, Sulowicz W, Dubiel JS: Effect of having a functioning cadaveric renal transplant on cardiovascular mortality risk in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1218-1223, 1995.
- Bonal J, Cléries M, Vela E and the Renal Registry Committee: Transplantation versus haemodialysis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* 12: 261-264, 1997.
- West M, Sutherland DER, Matas AJ: Kidney transplant recipients who die with functioning grafts. *Transplantation* 15: 1029-1030, 1996.
- Teruel JL, Rodríguez Padial L, Quereda C, Yuste P, Marcén R, Ortuño J: Regression of left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation* 43: 307-309, 1987.
- Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Murray DC, Barre PE, Guttman RD: Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation* 60: 908-914, 1996.
- Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Poor long-term survival after myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 339: 799-805, 1998.
- Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Long-term survival of renal transplant recipients in the United States after acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 36: 145-152, 2000.
- Neaton JD, Wentword D for the Multiple Risk Factor Intervention Research Group: Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. *Arch Inter Med* 152: 56-64, 1992.
- Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger A, Kannel WB: Sex and time trends in cardiovascular disease incidence and mortality: the Framingham heart study, 1950-1989. *Am J Epidemiol* 143: 338-350, 1996.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silvershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97: 1837-1847, 1998.
- Ma KW, Greene EL, Raij L: Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 19: 505-513, 1992.
- Wheeler DC: Cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Lancet* 348: 1673-1674, 1996.
- London GM, Drüeke TB: Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 51: 1678-1695, 1997.
- Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B, Descamps-Latscha B, Man NK: Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in pre-

- dialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transpl* 12: 2597-2602, 1997.
34. Jungers P, Khoa TN, Massy ZA, Zingraff J, Labrunie M, Descamps-Latscha B, Man NK: Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district. *Nephrol Dial Transplant* 14: 898-902, 1999.
 35. Ritz E, Deppish R, Stier E, Hänsch G: Atherogenesis and cardiac death: are they related to dialysis procedure and biocompatibility? *Nephrol Dial Transplant* 8 (Supl. 2): 165-172, 1994.
 36. Parfrey P, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE: Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 49: 1428-1434, 1996.
 37. Wizeman V: Coronary artery disease in dialysis patients. *Nephron* 74: 642-651, 1996.
 38. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, Del Vecchio L, Limido A, Malbeti F, Spotti D for the Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 50): 69-80, 2000.
 39. Le A, Wilson R, Pulliam L, Tolzman D, Norman D, Barry J, Bennett W: Prospective risk stratification in renal transplant candidates for cardiac death. *Am J Kidney Dis* 24: 65-71, 1994.
 40. Lemos JA, Hillis LD: Diagnosis and management of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 7: 2044-2054, 1996.
 41. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS: The evaluation of renal transplant candidates. Clinical practice guidelines. *J Am Soc Nephrol* 6: 1-34, 1995.
 42. Kasiske BL, Vázquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG for the American Society of Transplantation. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: S1-S86, 2000.
 43. Murphy SW, Foley RN, Parfrey PS: Screening and treatment for cardiovascular disease in patients with chronic disease. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 3): S184-S199, 1998.
 44. Ramos EL, Kasiske BL, Alexander SR, Danovitch GM, Harmon WE, Kahana L, Kiresuk TJ, Neylan JF: The evaluation of candidates for renal transplantation. *Transplantation* 57: 490-497, 1994.
 45. Manske CL, Wang Y, Rector T, Wilson RF, White CW: Coronary revascularisation in insulin-dependent diabetic patient with chronic renal failure. *Lancet* 340: 998-1002, 1992.
 46. Dahan M, Viron BM, Faraggi M, Himbert DL, Legallicier BJJ, Kolta AM, Pessione F, Le Guludec D, Gourgon R, Mignon FE: Diagnostic accuracy and prognostic value of combined dipyridamole-exercise thallium imaging in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 255-262, 1998.
 47. Marcén R, Lamas S, Orofino L, Quereda C, Barcia F, Catro JM, Alonso de Caso P, Ortuño J: Dipyridamole thallium perfusion imaging for the study of ischemic heart disease in hemodialysis patients. *Int Art Organs* 12: 773-777, 1989.
 48. Marwick, Steinmuller DR, Underwood DA, Hobbs RE, Go RT, Swift Braun WE: Ineffectiveness of dipyridamole spect thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation* 49: 100-103, 1990.
 49. Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM, White CW, Raos VK, Dick CD: Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 33: 1080-1090, 1999.
 50. The EBPG expert group on renal transplantation: European best practice guidelines for renal transplantation (Part 1). *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 7): 1-85, 2000.
 51. Moshage W, Achenbach S, Daniel WG: Novel approaches to the non-invasive diagnosis of coronary-artery disease. *Nephrol Dial Transplant* 16: 21-28, 2001.
 52. Wheeler DC: Ischaemic heart disease after renal transplantation: how to assess and minimize the risk. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1075-1077, 1999.
 53. Rinehart AL, Herzog CA, Collins AJ, Flack JM, Ma JZ, Opsahl JA: A comparison of coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting outcomes in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 25: 281-290, 1995.
 54. Chapman J, Marcén R, Arias M, Raine AEG, Dunnill MS, Morris PJ: Hypertension after renal transplantation. A comparison of cyclosporine and conventional immunosuppression. *Transplantation* 43: 869-864, 1987.
 55. Budde K, Waiser J, Frtsche L, Zitzmann J, Schreiber M, Kunz R, Neumayer H-H: Hypertension in patients after renal transplantation. *Transplant Proc* 29: 209-211, 1997.
 56. Pérez Fontán M, Rodríguez Carmona A, García Falcón T, Fernández Rivera C, Valdés F: Early immunologic and nonimmunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 33: 21-28, 1999.
 57. Peschke B, Scheuermann EH, Geiger H, Bölscher S, Kachel H-G, Lenz T: Hypertension is associated with hyperlipidemia, coronary heart disease and chronic graft failure in kidney transplant recipients. *Clin Nephrol* 51: 290-295, 1999.
 58. Parfrey PS, Foley RN, Rigatto C: Risk issues in renal transplantation: cardiac aspects. *Transplant Proc* 31: 291-293, 1999.
 59. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 157: 2413-2446, 1997.
 60. Plissonier D, Amichot G, Duriez M, Legagneux J, Levy BI, Michel JB: Effect of converting enzyme inhibition on allograft-induced arterial wall injury and response. *Hypertension* 18 (Supl. II): 47-54, 1991.
 61. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults: Summary of the second report on the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). *JAMA* 269: 3015-3023, 1993.
 62. Levine GN, Keaney JF, Vita JA: Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanism. *N Engl J Med* 332: 512-521, 1995.
 63. Tonstad S, Holdaas H, Gorbitz C, Ose L: Is dietary intervention effective in post-transplant hyperlipidemia? *Nephrol Dial Transplant* 10: 82-85, 1995.
 64. Massy ZA, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL: Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 48: 188-198, 1995.
 65. Massy ZA, Kasiske BL: Post-transplant hyperlipidemia: mechanism and management. *J Am Soc Nephrol* 7: 971-977, 1996.
 66. Arnadottir M, Berg A-L: Treatment of hyperlipidemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 63: 339-345, 1997.
 67. Martínez-Castelao A, Grinyó JM, Castiñeiras MJ, Fiol S, Serón D, Torras J, Cruzado JM, Alsina J: Effect of pravastatin in the treatment of hypercholesterolemia after renal transplantation under cyclosporine and prednisone. *Transplant Proc* 27: 2217-2220, 1995.
 68. Martínez-Castelao A, Grinyó JM, Fiol C, Castiñeiras MJ, Hurtado I, Gil-Vernet S, Serón D, Porta I, Miñarro A, Villarroya A, Alsina J: Fluvastatin and low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic renal transplant patients. *Kidney Int* 56 (Supl. 71): S231-S234, 1999.
 69. Renders L, Mayer-Kadner I, Koch C, Scärffe S, Burkhardt K, Veelken R, Schmieler RE, Hauser IA: Efficacy and drug in-

- teractions of the new HMG-CoA reductase inhibitors cerivastatin and atorvastatin in CsA-treated renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 141-146, 2001.
70. Vergoulas G, Miserlis G, Solonaki F, Imvrios G, Gakis D, Papanikolaou V, Papagiannis A, Visvardis G, Takoudas D, Antoniadis A: Combined treatment of hypercholesterolemia of renal allograft recipients with fluvastatin and gemfibrozil. *Transpl Int* 13 (Supl. 1): S64-S67, 2000.
 71. Satterthwaite R, Aswad S, Sunga V, Shidban H, Bogaard T, Asai P, Khetan U, Akra I, Méndez RG, Méndez R: Incidence of new-onset hypercholesterolemia in renal transplant patients treated with FK506 or cyclosporine. *Transplantation* 65: 446-449, 1998.
 72. Ritz E, Schwenger V, Wiesel M, Zeier M: Atherosclerotic complications after renal transplantation. *Transpl Int* 13 (Supl. 1): S14-S19, 2000.
 73. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308:81-106, 1994.
 74. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V: Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. A statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 96: 2751-2753, 1997.
 75. Arnadóttir M, Hultberg B, Wahlberg J, Fellström B, Dimeny E: Serum total homocysteine concentration before and after renal transplantation. *Kidney Int* 54: 1380-1384, 1998.
 76. Ducloux D, Motte G, Challier B, Gibey R, Chalopin JM: Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipient: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 11: 134-137, 2000.
 77. Fernández-Miranda C, Gómez Díaz-Rubio P, Estómeiz J, Carrillo JL, Adrés A, Morales JM: Plasma homocysteine levels in renal transplanted patients on cyclosporine or tacrolimus therapy: effect of treatment with folic acid. *Clin Transplant* 14: 100-114, 2000.
 78. Solomon AJ, Gersh BJ: Management of chronic stable angina: medical therapy, percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary arterial bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 128: 216-223, 1998.
 79. Blanchard A, Pfeffer MA: Diagnosis and management of coronary artery disease. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 3): S101-S111, 1998.