



## Trabajo de investigación

# Efecto del verapamilo sobre la función renal inmediata en el trasplante renal de donador vivo en el Hospital de Especialidades núm. 14, Centro Médico Nacional «Adolfo Ruiz Cortines» del Instituto Mexicano del Seguro Social

Arturo Nava-Lacorte,\* Gustavo Martínez-Mier,† Felipe González-Velásquez§

\* Cirugía General.

† Departamento de Trasplantes.

§ División de Investigación.

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional «Adolfo Ruiz Cortines», Veracruz, México.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si el uso de verapamilo en la solución de perfusión del injerto tiene impacto en el retraso de la función del mismo o en su desempeño lento, así como en la supervivencia del paciente y el injerto. **Material y métodos:** Se revisaron los expedientes de los sujetos transplantados de enero de 2006 a diciembre de 2009. Durante los dos primeros años se utilizó verapamilo en la perfusión y en los dos últimos se omitió su uso. Se revisaron variables clínicas, el funcionamiento renal y la supervivencia del paciente y el injerto. **Resultados:** Se estudiaron 72 pacientes, la edad media fue de  $41 \pm 11.3$  años (rango: 9-54), con predominio del sexo masculino, 41.7% ( $n = 30$ ). Se formaron dos grupos con base en el uso de verapamilo en la solución de perfusión del injerto: 32 pacientes en los que se usó el verapamilo y 40 en los que no se usó. Se detectó un retraso en la función del injerto en 2.8% ( $n = 2$ ) de la muestra, y desempeño lento del mismo en 1.4% ( $n = 1$ ); todos los casos encontrados pertenecían al grupo sin verapamilo. En el grupo con verapamilo hubo una discreta mejoría en la función renal (creatinina y depuración de la misma) en los primeros siete días; posteriormente, fue similar en ambos grupos. No hubo diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes e injertos. **Conclusión:** El funcionamiento del injerto renal fue similar en todos los pacientes de este estudio, independientemente del uso o no

## ABSTRACT

**Objective:** To determine whether the use of verapamil in the perfusion solution of the graft has impact in delaying the graft function or slow performance as well as in patient and graft survival. **Material and methods:** We reviewed the records of patients transplanted from January 2006 to December 2009. During the first two years, verapamil infusion was used and the last two years, it was omitted. Clinical variables were reviewed, kidney function and patient and graft survival. **Results:** We studied 72 patients, the mean age was  $41 \pm 11.3$  years (range 9-54), predominantly male, 41.7% ( $n = 30$ ). Two groups were formed based on the use of verapamil in the perfusion solution of the graft: 32 patients used verapamil and 40 in which it was not used. Delayed graft function was 2.8% ( $n = 2$ ) and slow performance 1.4% ( $n = 1$ ), all cases found belonged to the group without verapamil. In the verapamil group there was a slight improvement in renal function (creatinine and clearance of it) in the first seven days, after which it was similar in both groups. No significant difference in survival of patients and grafts. **Conclusion:** Renal graft function was similar in all patients in this study, regardless of the use or not of verapamil, as well as both the graft and patient survival at one year evolution.

de verapamilo, al igual que la supervivencia tanto del injerto como del paciente a un año de evolución.

**Palabras clave:** Verapamilo, solución de perfusión, retraso en la función del injerto (DGF), funcionamiento lento del injerto (SGF), trasplante renal, complicaciones, supervivencia.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la gran mayoría de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Para éstos, el trasplante renal tiene el mayor potencial para restaurar la salud y la vida productiva.<sup>1</sup> En dicho procedimiento es necesaria la preservación de los órganos —rión— durante el periodo que va de su extracción y el cese del flujo sanguíneo del órgano hasta su implantación en el receptor.<sup>2</sup> La perfusión con soluciones preservadoras tiene la importancia de evitar lesiones del injerto por isquemia y reperfusión, las cuales tendrían consecuencias notables en el resultado final del trasplante en cuanto a la supervivencia del paciente y el injerto.

La hipotermia es una de las claves del éxito en la preservación, pues disminuye la velocidad con la que las enzimas intracelulares degradan los componentes celulares esenciales para la viabilidad del órgano. Calne y Pegg<sup>2</sup> demostraron que el simple enfriamiento de los riñones isquémicos con sangre fría preservaba su función unas 12 horas. La hipotermia no detiene el metabolismo, solamente lo enlentece. Por ello, la preservación de órganos por simple almacenamiento en frío presenta un límite de tiempo específico a partir del cual el órgano no es viable. Junto a la técnica de enfriamiento era necesario desarrollar soluciones de preservación diferentes a la sangre y sus derivados que mantuvieran las funciones del órgano viable durante el mayor tiempo posible.

Para conseguir la hipotermia, se realiza la perfusión del órgano con soluciones frías, de manera que, además de lograr un enfriamiento homogéneo, se lleva a cabo un lavado de elementos formes, isoaglutininas y factores de la coagulación que dificultan la microcirculación.<sup>2</sup> Las soluciones de preservación deben tener una composición que consiga teóricamente la minimización del edema celular inducido por la hipotermia, la prevención de la acidosis celular, la prevención de la expansión del espacio intersticial, la prevención de las lesiones por radicales libres de oxígeno, y el suministro de sustratos energéticos.<sup>3-7</sup>

**Key words:** Verapamil, infusion solution, delayed graft function (DGF), slow graft function (SGF), renal transplant, complications, survival.

Durante la reperfusión, se produce una oferta importante de calcio y las membranas celulares dañadas no pueden impedir su entrada masiva al interior de la célula. Este aumento súbito de calcio activa las fosfolípases citosólicas que degradan los fosfolípidos de las membranas celulares y ocasionan más daño y lisis celular.<sup>7</sup> Por eso se añaden a estas soluciones bloqueadores de los canales de calcio como el verapamilo, nifedipino o diltiazem. Se puede aplicar directamente en la arteria renal una inyección de un bloqueador como el verapamilo a una dosis de 5 mg, lo cual reduce el espasmo capilar y mejora el flujo renal sanguíneo.<sup>8</sup> En la utilización de bloqueadores de los canales de calcio en las soluciones de perfusión del injerto renal, se obtuvieron datos de su regulación de un efecto negativo sobre la infiltración de neutrófilos, así como menor daño tisular durante la reperfusión del injerto. Estos son, en conjunto, un mecanismo importante para prevenir el daño renal isquémico, lo cual es relevante en el procedimiento de trasplante.<sup>9</sup> Así mismo, su uso resulta en mejores cifras de creatinina sérica y nitrógeno ureico sanguíneo (BUN). Los bloqueadores de los canales de calcio también mostraron ser útiles en el tratamiento de la insuficiencia renal postrasplante.<sup>8</sup>

Aunque se han realizado estudios donde el uso en combinación de los mismos bloqueadores de los canales de calcio (verapamilo) con otros fármacos como el allopurinol mostró efectos benéficos, como una menor lesión histológica y mejoría en las cifras de azoados séricos; estos resultados ya se habían observado con el uso solo de un bloqueador de los canales de calcio.<sup>10</sup>

El uso de verapamilo en los trasplantes renales mejora el flujo sanguíneo mediante la disminución de las resistencias vasculares, además de disminuir el daño tisular histológico; esto hace que tenga un beneficio perioperatorio y postrasplante, evitando la necrosis tubular aguda del injerto aun en trasplantes cadávericos. En un metanálisis de estudios donde se revisaban las variables de riesgo relativo de necrosis tubular aguda en el injerto y el retraso en el funcionamiento del mismo con el uso de verapamilo, se concluyó que estos dos aspectos mejoraban hasta en 95%.<sup>11</sup> El verapa-

milo también se puede usar de manera intravenosa antes de la isquemia caliente, lo cual ofrece una protección rápida y corta en el periodo inmediato de la reperfusión; incluso se ha probado utilizando soluciones de perfusión para el injerto.<sup>12</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar si el uso de verapamilo en la solución de perfusión del injerto tiene impacto en el retraso de la función del injerto (DGF, del inglés *delayed graft function*) o en el desempeño lento del mismo (SGF, *slow graft function*), así como en la supervivencia del paciente y el injerto, en los pacientes con insuficiencia renal crónica que se sometieron a trasplante renal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, analítico y observacional en el Hospital de Especialidades núm. 14, Centro Médico Nacional «Adolfo Ruiz Cortines», Unidad Médica de Alta Especialidad del IMSS, en el lapso comprendido de enero de 2006 a diciembre de 2009. Se incluyeron todos los pacientes transplantados en el periodo de estudio y fueron evaluados con los siguientes datos:

- Factores demográficos como edad y sexo, así como peso, talla, índice de masa corporal y uso del verapamilo en soluciones de perfusión en pacientes que se trasplantaron.
- Factores bioquímicos como la creatinina, pretransplante y postrasplante.
- Historia clínica y etiología de la insuficiencia renal, tipo de donador, tiempo de diálisis, sistema HLA (*human leukocyte antigen*, antígeno leucocitario humano), laboratorios, urea, creatinina y depuración de creatinina determinada por la fórmula de Cockcroft-Gault.
- Evolución, rechazo y supervivencia del paciente, así como supervivencia del injerto.
- Complicaciones, DGF, SGF y rechazo del injerto.

Se solicitaron los expedientes de los seleccionados de las listas de trasplantes de los últimos cuatro años para revisión de los datos necesarios para este estudio, tomando en cuenta que los últimos dos años no se había utilizado verapamilo en las soluciones de perfusión.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se revisó estadísticamente y de manera descriptiva la presentación de frecuencias y porcentajes para de-

terminar cualitativamente los resultados y las desviaciones estándar, y así poder ver cuantitativamente la correlación del uso del verapamilo, además de realizar un análisis con chi cuadrada y los valores numéricos con t de Student. Se utilizó Software SPSS versión 20 para el análisis estadístico. Se consideró una p < 0.05 como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

### Estadísticas generales

Fueron estudiados 72 pacientes sometidos a trasplante renal de donador vivo relacionado. Se formaron dos grupos de estudio con base en el uso o no de verapamilo: un grupo control donde se utilizó verapamilo, que incluyó a 32 pacientes (aquellos atendidos en los años 2006 y 2007), y un grupo sin uso de verapamilo, con 40 pacientes (trasplantados en 2008 y 2009). La edad media fue de  $41 \pm 11.3$  años (rango: 9-54), con predominio del sexo masculino: 41.7% (n = 30). El índice de masa corporal promedio fue de  $23.3 \pm 2.83$  (rango: 18-30). El tiempo de diálisis promedio fue de  $15.99 \pm 9.4$  meses (rango: 0-48). En cuanto al tipo de diálisis, la más frecuente fue la peritoneal, con 70.8% (n = 51), seguida de la hemodiálisis, con 19.4% (n = 14).

El *match* de antígeno leucocitario humano más frecuente fue de 3, encontrado en 27.8% (n = 20); el segundo fue de 4, en 26.4% (n = 19), y el tercero de 2, en 25% (n = 18).

En cuanto a la inmunosupresión, el 69.4% de los pacientes recibió inducción con basiliximab. El 100% (n = 72) recibió inmunosupresión con esteroides. El inhibidor de calcineurina más frecuente fue ciclosporina,

**Cuadro I.** Presentación de retraso en el funcionamiento del injerto y funcionamiento lento del injerto en comparación de los grupos con uso y sin uso de verapamilo en pacientes con trasplante renal.

Verapamilo				
Sí Casos		No Casos		
n	%	n	%	
DGF	0	0	2	2.8
SGF	0	0	1	1.4

DGF = Retraso en el funcionamiento del injerto.

SGF = Funcionamiento lento del injerto.

58.6% (n = 35), seguido de tacrolimus, 37.5% (n = 27) y sirolimus, 13.5%.<sup>10</sup>

En cuanto a la etiología, la más común fue hipoplasia renal, es decir, etiología desconocida (idiopática), 50% (n = 36); luego glomerulonefritis, 33.3% (n = 24), y diabetes mellitus, 9.7% (n = 7).

El cuadro I muestra las principales complicaciones perioperatorias que provocaron DGF y SGF. El DGF fue el más frecuente, pues se presentó en 2.8% (n = 2) de los casos, mientras que el SGF sólo se registró en 1.4% (n = 1); todos en el grupo sin verapamilo.

En el cuadro II se muestran los valores de creatinina sérica y en el cuadro III la depuración de creatinina. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

#### Análisis con relación al uso de verapamilo en solución de perfusión

El cuadro IV muestra las características clínicas y demográficas de cada grupo: el promedio de edad entre los individuos que usaron verapamilo fue de  $36 \pm 11.3$  (rango: 16-54); mientras que en los sujetos sin verapamilo fue de  $26.8 \pm 9.7$  (rango: 9-40). Hubo predominio de hombres en el grupo con verapamilo, 56.3% (n = 18), y de mujeres en el grupo sin verapamilo, 70% (n = 28).

La etiología de la insuficiencia renal más frecuentemente encontrada en ambos grupos fue hipoplasia renal bilateral: en 23.6% (n = 17) de los sujetos con verapamilo, y en 26.3% (n = 19) de sujetos sin verapamilo, sin diferencia significativa entre ambos.

**Cuadro II. Valores de creatinina. Comparación por grupos con y sin uso de verapamilo durante los primeros siete días hasta el primer año en pacientes renales trasplantados.**

	Verapamilo					
	Sí		No		p	
	Creatinina sérica	Media	Creatinina sérica	Media		
Un día	9.3	3.1	11	4.2	0.6	
3 días	3.8	2	4.8	3.3	0.3	
7 días	2.2	0.9	2.5	3	0.3	
Un mes	1.5	0.5	1.6	1	0.2	
3 meses	1.5	0.5	1.6	1.1	0.5	
6 meses	1.7	1.1	1.4	0.7	0	
12 meses	1.4	0.3	1.4	0.5	0.2	

El tipo de diálisis más común fue la peritoneal, con 45% para el grupo de verapamilo (n = 23) y 54.9% (n = 28) para el grupo sin verapamilo. La distribución del tiempo de diálisis, se reportó con promedio de  $15.38 \pm 9.26$  meses (rango: 0-48) para los individuos con verapamilo y promedio de  $16.75 \pm 9.72$  meses (rango: 0-36) en sujetos sin verapamilo.

En cuanto al rechazo a los tres meses, se encontraron dos casos, uno en el grupo de verapamilo (3.1%) y

**Cuadro III. Valores de depuración de creatinina (método Cockcroft-Gault) en pacientes con trasplante renal. Comparación de grupos con y sin uso de verapamilo a uno, tres, seis y doce meses.**

	Verapamilo				
	Sí		No		
	Depuración de creatinina	Media	DE	Depuración de creatinina	Media
Un mes	62	22		67	24
3 meses	63	20		65	22
6 meses	61	23		66	16
12 meses	64	19		67	18

**Cuadro IV. Características demográficas y de trasplante. Comparación de grupos con y sin uso de verapamilo; media y desviación estándar (DE) de pacientes renales trasplantados.**

	Verapamilo				
	Sí		No		
	Media	DE	Media	DE	p
Edad del donante	38	11	39	8.1	0.7
IMC del donante	26	2.5	25	2.3	0.5
Creatinina sérica donante	26	2.5	1	0.2	0.3
Depuración de creatinina donante	89	22	86	22	0.5
Tiempo de anestesia	253	77	268	67	0.2
Isquemia fría	39	16	55	23	0
Tiempo anastomosis	36	8.7	41	10	0.1
Edad del receptor	31	11	27	9.7	0.1
IMC del receptor	24	3.8	23	2.9	0.9
Tiempo de diálisis	17	9.7	15	9.3	0.5

IMC = Índice de masa corporal.

un caso entre aquellos sin verapamilo (2.5%); ambos respondieron al tratamiento con esteroides.

La supervivencia tanto del injerto como del paciente al año fue de 100% ( $n = 72$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las características demográficas, de trasplante e inmunosupresión, mismas que se encuentran detalladas en el cuadro IV.

## DISCUSIÓN

En nuestra población se encontró que el funcionamiento del injerto a un plazo de un año es similar tanto con el uso de bloqueadores de los canales de calcio en las soluciones de perfusión como sin él, dado que no hubo una diferencia significativa en la creatinina sérica ni en la depuración de creatinina. Nowacki y colaboradores mostraron que si bien el bloqueador de los canales de calcio disminuía las resistencias vasculares de manera importante, esto no tenía efecto sobre el funcionamiento del injerto.<sup>12</sup>

En cuanto a la supervivencia del injerto y el paciente, no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos. Nguan y asociados encontraron que a un lapso de seis a 12 meses de supervivencia el verapamilo aportaba mejoría en el funcionamiento del injerto,<sup>6</sup> resultado que no encontramos en nuestro trabajo. No se ha demostrado una mejora del desempeño del injerto a largo plazo.

Así mismo, Nguan y colaboradores reportaron depuraciones de hasta 87.5 mL/min con el uso de verapamilo, contra 59.7 mL/min sin él; en nuestro estudio no se observó dicho beneficio, ya que las depuraciones y la creatinina sérica fueron similares en ambos grupos. Aunque sí se demostró que las cifras de creatinina sérica registradas durante los primeros siete días fueron discretamente mejores en el grupo de verapamilo, la diferencia no fue estadísticamente significativa, lo cual también se ha encontrado en trabajos previos. Al final del año de supervivencia, las depuraciones de creatinina y la creatinina sérica fueron similares en ambos grupos.

López Neblina y colegas registraron un rango de 85% de supervivencia con uso de solución salina más verapamilo, así como una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en los descensos de la creatinina y el BUN,<sup>4</sup> hallazgos contrarios a los encontrados en nuestro trabajo.

Nosotros observamos un porcentaje de complicaciones postrasplante del 4.2, a saber: dos pacientes con DGF (2.8%) y uno más con SGF (1.4%); todos los

casos se encontraron en el grupo que no utilizó el verapamilo, lo cual puede ser reflejo del beneficio de su uso, como lo reporta el trabajo de Nguan y colaboradores.<sup>6</sup> Sin embargo, esta tendencia no fue significativa. Esta es la única diferencia encontrada en nuestra serie, aunque el porcentaje fue bajo y todos los casos se recuperaron, alcanzando un funcionamiento y supervivencia similares al resto de los pacientes estudiados.

En textos como el de Tucci y asociados se han dado a conocer resultados similares a los del uso de solución fisiológica más verapamilo con la utilización de algunas soluciones como la Euro Collins®.<sup>8</sup> El análisis de las soluciones de perfusión como la de la Universidad de Washington, Belzer, y Euro Collins®, muestra que no se utiliza el verapamilo en su composición, y los resultados obtenidos son buenos.

En nuestro hospital ya no se utiliza el verapamilo en la solución de perfusión desde hace tres años, pero no contábamos con un estudio que mostrara resultados que reforzaran o cambiaron nuestra conducta con respecto al uso del bloqueador de los canales de calcio. En la literatura se reportan beneficios y mejoría en el funcionamiento del injerto, predominantemente en los primeros siete días postrasplante, así como disminución del DGF —como muestran los trabajos de Nguan y su grupo—,<sup>6</sup> pero también se menciona que los resultados a largo plazo no tienen diferencias significativas.

En nuestra serie no se demostraron los beneficios del verapamilo, por lo que nuestra hipótesis no se cumple. A pesar de ello, los resultados son interesantes, ya que demostramos que el uso de verapamilo no otorga ventajas importantes en nuestro medio. Sería conveniente la realización de más trabajos para intentar reproducir resultados similares. Probablemente el verapamilo tenga repercusión en la disminución de las resistencias vasculares del injerto, así como menoscabo de este ion en el medio intersticial —que es mediador importante de las reacciones de lesión isquemia-reperfusión—, y proteja de manera importante la necrosis tubular aguda y la lesión mitocondrial, lo cual ayudaría a la conservación del injerto; por ello logramos una supervivencia de injertos al 100% al cabo de un año. Sin embargo, no conocemos si estos mecanismos influyan sobre el funcionamiento del injerto.

Hemos decidido no utilizar más el verapamilo en nuestra solución de perfusión del injerto, ya que no se probó utilidad en su empleo. Al final, las supervivencias de los injertos y pacientes fueron iguales en ambos grupos, y no hubo defunciones al cabo de un año postrasplante.

## CONCLUSIONES

1. La supervivencia del paciente y el injerto renal son iguales con y sin la utilización de verapamilo en las soluciones de perfusión.
2. El funcionamiento renal del injerto a un año post-trasplante es similar en ambos grupos.
3. El uso de verapamilo en este estudio no mostró beneficios en cuanto al funcionamiento del injerto y supervivencia tanto del paciente como del injerto.

## REFERENCIAS

1. Gabriel D. Handbook of kidney transplantation. 4th ed. USA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.
2. Ginn LC, Benedict A, Morris P. Transplantation. USA: Blackwell Science; 2000.
3. Mühlbacher F, Langer F, Mittermayer C. Preservation solutions for transplantation. Transplant Proc. 1999; 5 (31): 2069-2070.
4. Southard JH, van Gulik TM, Ametani SM, Vreugdenhil PK, Lindell SL, Pieenar BL et al. Important components of the UW solution. Transplantation. 1990; 49: 251-257.
5. Koltuski M, Pawlak J, Hevelke P, Krawczyk M. Assessment of early graft function in relation to different preservation fluids- preliminary results. Ann Transplant. 2003; 8 (4): 31-35.
6. Nguan CY, Sener A, Karnik V, Caumartin Y, House AA, McAllister VC et al . Perfusion of renal allografts with verapamil improves graft function. Transplantation. 2008; 86 (10): 1463-1467.
7. López NF, Jiménez H, Finkelstein LI, Gonzalo VB, Arteaga BAL. Transoperative renal intraarterial verapamil in kidney transplantation decreases acute tubular necrosis. Transplant Proc. 1999; 31 (7): 3030.
8. Tucci S Jr, Borelli-Bovo TJ, Cologna AJ, Tiraboschi RB, Martins AC, Roselino JE. Calcium channel blocker and renal mitochondrial function in warm renal ischemia. Int Braz J Urol. 2005; 31 (4): 384-389.
9. Shapiro R, Simmons RL, Starzl TE, editors. Renal transplantation. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1998.
10. López-Neblina F, Páez-Rollys AJ, Toledo-Pereyra LH. Mechanism of protection of verapamil by preventing neutrophil infiltration in the ischemic rat kidney. J Surg Res. 1996; 61 (2): 469-472.
11. López-Neblina F, Toledo-Pereyra LH, Suzuki S, Mirmiran R. Protective effect of combined allopurinol and verapamil given at reperfusion in severe renal ischemia. J Invest Surg. 1995; 8 (1): 57-63.
12. Nowacki M, Droździk M, Safranow K, Kaminski M, Sulikowski T, Zietek Z et al. Does calcium channel blocker improvement of perfusion impact the functioning of kidney graft in early period after transplantation? Transplant Proc. 2008; 40 (4): 1056-1058.
13. Nakamoto M, Shapiro JL, Mills SD, Schrier RW, Chan L. Improvement of renal preservation by verapamil with 24 hour cold perfusion in the isolated rat kidney. Transplantation. 1988; 2 (45): 313-315.

*Correspondencia:*

**Dr. Gustavo Martínez Mier**

Corporativo San Gabriel  
Alacio Pérez Núm. 928,  
Consultorios 313 y 314,  
entre Carmen Serdán y 20 de Noviembre  
Fraccionamiento Zaragoza  
Veracruz, Ver. 91910,  
Tel. +52(229)9327782.  
Celular. (044) 2299295208  
E-mail: martinez.gustavo@transplantver.com.mx  
gmtzmier@hotmail.com