

# Implicaciones pronósticas de las complicaciones urológicas en el trasplante renal

L. Agüera, J.E. Robles, F.I. Rodríguez-Rubio,  
J.I. Abad, D. Rosell, J.J. Zudaire, P. Errasti\*, J.M. Berián

*Departamento de Urología y \*Servicio de Nefrología.  
Clínica Universitaria. Facultad de Medicina.  
Universidad de Navarra.*

**SUMMARY.** We describe the urological complications occurred in 302 patients undergoing first cadaveric renal transplantation in 16 years in the University Hospital. two series can be distinguished: «Historical» (1976-86) and «Actual» (1986-92). Thirty patients (10%) presented 33 (11%) urological complications: 73% urinary fistula and 27% ureteral stenosis. The vast majority (80%) were early complications (before 90 days).

No statistical difference was observed in the survival rates of both the patients and grafts presenting or not urinary complications, except in the last serie.

A multivariate analysis was performed to examine the influence of prognostic factors.

These analysis revealed that cold ischemia time and organ retrieval were the technical variables significantly related with urologic complications among historical and global series. Only recipient age was associated with urologic complications in actual series.

**RESUMEN.** Se describen las complicaciones urológicas de un conjunto de 302 pacientes sometidos a primeros trasplantes renales con injerto procedente de donante cadáver realizados en la Clínica Universitaria de Navarra en los últimos 16 años, divididos en dos series: Histórica (1976-86) y Actual (1986-92). La incidencia de las mismas ha sido de 11%, esto es, treinta pacientes (10%) presentaron

33 complicaciones, correspondiendo 73% de las mismas a las de tipo fistuloso y 27% de carácter obstructivo. La gran mayoría de las complicaciones (80%) fueron tempranas (antes de 90 días).

Estas complicaciones no tuvieron influencia sobre la supervivencia del receptor pero sí sobre la del injerto en los casos correspondientes a la última serie.

El análisis multivariado de los factores predisponentes a dichas complicaciones demuestra que el tipo de extracción del injerto y el tiempo de isquemia fría son los factores técnicos significativamente influyentes, junto con la edad del receptor en la serie actual como único factor de riesgo en ella.

(Rev Med Univ Navarra 1994; 38: 195-200).

## Introducción

El propósito fundamental del trasplante renal es restablecer una función renal normal y mejorar la calidad de vida de los pacientes en diálisis. Esto sólo podrá conseguirse mediante la utilización de injertos de adecuada calidad, obtenidos e implantados con técnicas quirúrgicas óptimas que eviten, en lo posible, las complicaciones.

Las complicaciones quirúrgicas globalmente consideradas, son junto con las infecciosas las causas princi-

pales de morbilidad en el paciente trasplantado. Las complicaciones quirúrgicas de causa urológica son las más frecuentes, con una incidencia estimada entre 1% y el 30%, según distintas series (1, 2). La gran mayoría de ellas ocurren en el postrasplante inmediato en forma de fistulas; las tardías, menos frecuentes, tienen carácter obstructivo generalmente (3).

En este trabajo se describen las complicaciones urológicas en un grupo de 302 pacientes trasplantados en la Clínica Universitaria de Navarra en los últimos 16 años, desde 1976 a 1992. Se realiza también un estudio multifactorial de su patogenicidad así como de su incidencia sobre la supervivencia del paciente y sobre la función del injerto.

### Material y métodos

Desde Julio de 1976 hasta Diciembre de 1992 se han realizado 338 trasplantes renales en la Clínica Universitaria de Navarra. Hemos eliminado del estudio 36 pacientes bien por haber recibido injerto de donante vivo o bien por ser segundos trasplantes. Por tanto valoramos 302 trasplantados con primer injerto de donante cadáver.

Se consideran dos series, no sólo desde el punto de vista del protocolo de inmunosupresión sino y además desde el punto de vista de la técnica quirúrgica de la ureterocistoneostomía.

Una primera, a la que se denomina "Histórica" comprende 177 pacientes portadores de primer injerto de donante cadáver, y que fueron realizados entre 1976 y 1986. En ellos se utilizó mayoritariamente (135/177) la técnica de ureterocistoneostomía descrita por De Campos Freire (4); en el resto, la técnica aplicada fue la descrita por Lich (5) y más tarde por Gregoir (6). El protocolo de inmunosupresión empleado fue el convencional y se ha descrito en trabajos previos (7, 8).

La serie llamada "Actual" incluye 125 pacientes cuyo injerto fue también de donante cadáver y la única técnica de ureterocistoneostomía utilizada fue la de De Campos Freire. El protocolo de inmunosupresión incluye la Ciclosporina A y fueron realizados en los últimos 6 años.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete de programas BMDP de la Universidad de California (UCLA) (9). El análisis de homogeneidad entre los grupos se efectuó mediante análisis de la varianza y comparación de medias mediante "t" de Student, con ajuste de Bonferroni; en el cálculo de la supervivencia se empleó el método del producto límite de Kaplan y Meier y la comparación de la distribución de la supervivencia

entre los grupos mediante la prueba de Tarone y Ware. El estudio multivariado se realizó mediante regresión logística, evaluando el ajuste del modelo mediante la prueba de Brown.

### Resultados

#### a) Estadística Descriptiva

De los receptores 36% (110/302) fueron mujeres y 64% varones (192/302). El rango de edad fue de 11 a 69 años, con una media de 37±12 años.

De los 302 pacientes considerados 30 pacientes presentaron 33 complicaciones urológicas. Así pues, 10% de los pacientes presentaron complicaciones urológicas, cuya incidencia real fue 11%. Con respecto al total de complicaciones quirúrgicas representan 28% (33/117).

Las complicaciones de tipo fistuloso fueron un total de 24 (73%): 11 necrosis del uréter terminal, 7 dehiscencias de la anastomosis ureterovesical, 3 fistulas vesicales, una fistula ureteral alta, una necrosis de la pelvis renal y una fistula calicial. Todas ellas se presentaron en el postoperatorio inmediato, entre el 1º y 73º día postrasplante.

En cuanto a las obstructivas hubo un total de 9 (27%): 6 estenosis a nivel de la anastomosis, 1 a nivel del uréter proximal y 2 secundarias a fibrosis periureteral. La presentación de estas fue más variada, desde el 4º día postrasplante hasta 8 meses después.

En la Tabla I se observa la distribución de las mencionadas complicaciones en cada serie.

En la actualidad permanecen funcionantes 14 injertos (47%) con un rango de seguimiento de 317 días a 12 años. De los 16 injertos restantes perdidos, en 10 de ellos (53%) la pérdida fue secundaria a rechazo, en 3 por la retirada de la inmunosupresión por motivos infecciosos, en 2 el paciente falleció por otras causas con el injerto funcionante y en uno (la fistula calicial) la pérdida estuvo directamente relacionada con la complicación.

#### b) Análisis Bivariado

Ambas series desde el punto de vista estadístico son homogéneas excepto para las variables reflejadas en la Tabla II. La función inicial diferida fue significativamente más frecuente en el grupo histórico.

Hemos realizado también un estudio bivariado en ambas series comparando los grupos de pacientes con y sin complicaciones urológicas. Con excepción del tiempo de isquemia fría, el resto de variables estudiadas que incluían manejo del donante, técnica de ob-

Tabla I

TIPOS DE COMPLICACIONES UROLOGICAS Y SU DISTRIBUCION EN AMBAS SERIES		
COMPLICACION	HISTORICA n (%) <sup>*</sup>	ACTUAL n (%) <sup>*</sup>
<b>FISTULAS</b>		
Necrosis del uréter	9 (5)	2 (1,6)
Deshiscencia anastomosis ureterovesical	5 (2,8)	2 (1,6)
Fístula vesical	3 (1,6)	
Fístula ureteral	1 (0,5)	
Necrosis pelvis renal	1 (0,5)	
Fístula calicial	1 (0,5)	
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>4</b>
<b>OBSTRUCCION</b>		
Estenosis anastomosis urétero-vesical	2 (1,1)	4 (3,2)
Estenosis ureteral alta	1 (0,5)	
Fibrosis periureteral	2 (1,1)	
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>4</b>

\* % sobre n de cada serie.

tención del órgano, edad, períodos de isquemias, reacciones inmunológicas del receptor y utilización de Ciclosporina en la inmunosupresión, no son estadísticamente distintas en ambas series para los grupos con y sin complicaciones urológicas.

### c) Estudio de la supervivencia

La supervivencia actuarial global del injerto a uno, tres y cinco años fue de  $83 \pm 2\%$ ,  $76 \pm 2\%$  y  $67 \pm 3\%$ , respectivamente.

Cuando hemos estudiado la influencia de la aparición de complicaciones urológicas sobre la supervivencia del injerto observamos que en los casos con complicaciones urológicas ésta a uno, tres y cinco años fue de  $70 \pm 8\%$ ,  $52 \pm 9\%$  y  $47 \pm 9\%$ , respectivamente, frente a  $85 \pm 2\%$ ,  $78 \pm 2\%$  y  $69 \pm 3\%$  de aquellos exentos de dichas complicaciones. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0,008$ ). Al realizar el mismo estudio por separado en ambas series vemos que en la serie histórica la aparición de las complicaciones de origen urológico no influyeron de forma significativa sobre la supervivencia del injerto a uno, tres y cinco años ( $64 \pm 9\%$ ,  $48 \pm 10\%$  y  $44 \pm 10\%$  versus  $77 \pm 3\%$ ,  $70 \pm 4\%$  y  $61 \pm 4\%$ ,  $p = 0,14$ ) (Figura 1).

Tabla II

HOMOGENEIDAD DE AMBAS SERIES			
VARIABLE	HISTORICA*	ACTUAL*	VALOR DE P
Edad del receptor (años)	35	42	<0,01
N.º de transfusiones	13	7,5	<0,01
HLA-A,B	2	1,7	<0,01
Edad donante (años)	26,5	31	<0,01
Diuresis 1.º 24 h (ml)	6335	9864	<0,01
Isquemia caliente (horas)	2,3	0,03	<0,04
Isquemia fría (horas)	20,2	19	<0,05
Anastomosis vascular (min)	33,5	39	<0,01
N.º rechazos	1,6	0,7	<0,01

\* Los datos de la tabla corresponden a las medidas de cada variable.

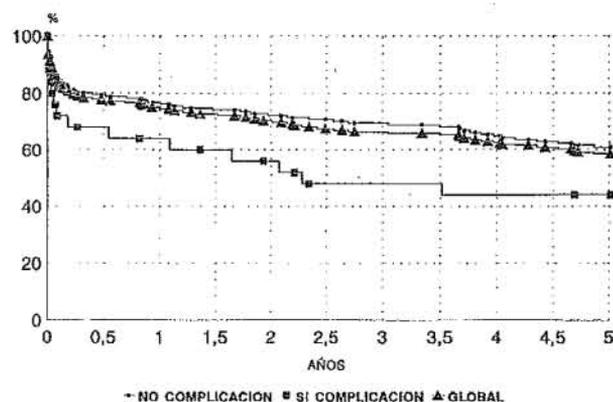
En cambio, en la serie actual la diferencia en las supervivencias a uno, tres y cinco años llegan a la significación estadística ( $89 \pm 10\%$ ,  $59 \pm 18\%$  y  $59 \pm 18\%$  versus  $96 \pm 2\%$ ,  $91 \pm 3\%$  y  $83 \pm 6\%$ ,  $p = 0,042$ ) (Figura 2).

En cuanto a la supervivencia global del paciente a uno, tres y cinco años es de  $94 \pm 1\%$ ,  $92 \pm 2\%$  y  $88 \pm 2\%$ , respectivamente. Cuando comparamos la supervivencia de los pacientes a uno, tres y cinco años entre aquellos que han presentado o no alguna complicación urológica las diferencias no alcanzan nivel de significación: ( $94 \pm 4\%$ ,  $85 \pm 6\%$  y  $82 \pm 6\%$  versus  $94 \pm 1\%$ ,  $93 \pm 1\%$  y  $88 \pm 2\%$ ,  $p = 0,65$ ).

### d) Estudio multivariado

Para analizar la influencia conjunta de las diversas variables en la aparición de estas complicaciones

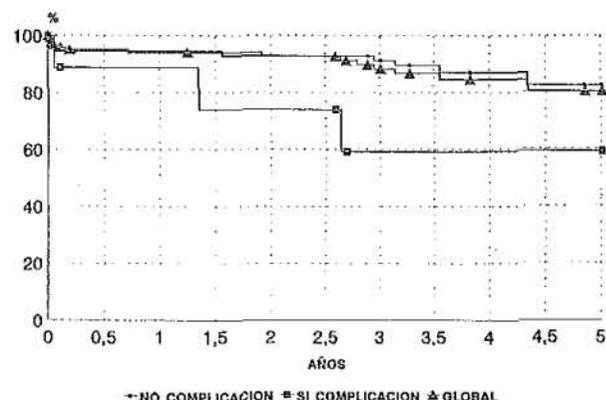
Figura 1



Tarone-Ware  $P = 0,14$

Supervivencia actuarial del injerto.  
Complicaciones urinarias (Serie Histórica)

Figura 2



→ NO COMPLICACION    ■ SI COMPLICACION    ▲ GLOBAL

Tarone-Ware P = 0,04

Supervivencia actuarial del injerto.  
Complicaciones urinarias (Serie Actual)

hemos realizado un estudio multivariado primero global y posteriormente de cada serie aisladamente (Tabla III).

En cuanto estudio global sólo el tipo de extracción (aislada o en bloque) influye de forma estadísticamente significativa en la aparición de complicaciones urológicas.

Al valorar la serie histórica las dos variables que influyen en la aparición de este tipo de complicaciones son también el tipo de extracción (aislada o en bloque) y el tiempo de isquemia fría (menor o mayor de 18 horas).

Por fin, en la serie actual las dos variables que aparecen tras el estudio multivariado son la edad del receptor (menores o mayores de 40 años) y el tiempo de isquemia fría (menor o mayor de 18 horas).

### Discusión

Los métodos y resultados de esta serie pueden equipararse a la experiencia por otros descrita (1, 2, 10, 11, 12). En nuestra experiencia, tanto la tasa global de complicaciones urológicas (11%) y como el porcentaje de fistulas (8%) y de estenosis (3%) se encuentran dentro de este rango. La mayoría de ellas 29/33 (87%) se presentaron en los primeros tres meses postrasplante, entre ellas todas las fistulas y cinco de los casos de obstrucción. Las complicaciones tardías fueron cuatro: dos estenosis ureterales secundarias a fibrosis periureteral, ambas en la serie histórica y dos estenosis ureterales en la serie actual.

En la prevención de la aparición de las complicaciones urológicas el adecuado manejo del uréter se reconoce por todos como esencial (11). Igualmente existe

Tabla III

ESTUDIO MULTIVARIADO									
	HISTORICA			ACTUAL			GLOBAL		
	$\beta$	Z	p	$\beta$	Z	p	$\beta$	Z	p
Isquemia fría	-0,4	-1,8	0,03	0,8	1,6	0,05			
Tipo de extracción	0,7	2,9	0,001				0,8	3,8	0,00007
Edad del receptor				-1,6	-1,9	0,02			
Constante	-1,4			-3,4			-1,7		

Bondad de ajuste del modelo (Test de C.C. Brown), p = 1.

el acuerdo de que la ureterocistoneostomía ofrece una tasa de complicaciones variable, de 2% a 9%, pero inferior en cualquier caso a la de otras técnicas de restablecimiento de la continuidad de la vía urinaria (pieloureterostomía o ureteroureterostomía) que varían a 12-50%.

En cuanto a las fistulas ureterales han sido la complicación más frecuente en esta serie de trasplantes, dato coincidente con lo descrito en la literatura revisada (10). Las fistulas urinarias que se originan en el uréter pueden ser consecuencia de su desvascularización, de la tensión de la anastomosis o de la reacción de rechazo. La primera de ellas es con mucho la principal causa (13). Probablemente la correcta disección de la grasa del hilio renal, con preservación de la misma en el triángulo formado por el polo inferior del riñón, la pelvis renal y uréter proximal ("triángulo de Belzer"), lo que implica también la preservación de las arterias polares inferiores, sea el detalle técnico esencial en la obtención del injerto que prevenga este tipo de complicación (11). En los episodios de rechazo el uréter participa de la reacción inmunológica del riñón y puede presentar isquemia aguda localizada fundamentalmente en el uréter distal en el rechazo agudo (13); este es aún un tema muy discutido.

En cuanto a las fistulas secundarias a dehiscencia de la anastomosis o a fistulas vesicales son claramente secundarias a fallos técnicos.

El gran avance en estas décadas por lo que al tema de las fistulas se refiere ha sido el diagnóstico precoz y un tratamiento rápido. En cuanto al diagnóstico, el seguimiento ecográfico e isotópico en el postrasplante inmediato facilita aquel. La mayoría de los autores están de acuerdo en que el tratamiento de elección en estas complicaciones tempranas es el quirúrgico. En nuestros casos se repitió la ureterocistoneostomía en aquellos en los que la longitud del uréter viable era

suficiente y en el resto se procedió a nefrectomía del receptor y pielo-pielostomía, utilizando la pelvis del riñón nefrectomizado.

En lo que se refiere a las complicaciones de tipo obstructivo (estenosis ureterovesicales o ureteropiélicas) aparecieron más tardíamente y siempre precedidas de episodios de rechazo, aunque en ninguna de ellas existió previamente linfocele, hecho este muy frecuente en otras series (15). Mediante procedimientos endourológicos se resolvieron la mayoría de estas. Inicialmente el tratamiento consistió en la colocación de un catéter ureteral doble-J, con/sin nefrostomía percutánea asociada, con el objeto de preservar la función renal y conseguir la estabilización del paciente. En esta serie de trasplantes tan sólo en los dos casos secundarios a fibrosis periureteral fue precisa la ureterolisis y en otro la estenosis ureterovesical fue tan severa como para requerir intervención quirúrgica.

Dos cosas llaman la atención en la comparación de nuestras dos series. En primer lugar, la disminución en términos absolutos del número de complicaciones, de 25 a 8, la tercera parte. Este supone una adecuada sistematización de las técnicas de extracción y anastomosis en un grupo de pacientes que han podido además beneficiarse de pautas más adecuadas de inmunosupresión. En segundo lugar, la influencia negativa que para la supervivencia del injerto en la serie actual tienen estas complicaciones, con un descenso en la supervivencia que oscila entre 9% y 24% a 1 y 5 años, respectivamente. De esto se puede deducir que en esta era de la Ciclosporina, aunque escasas, las complicaciones quirúrgicas urológicas son la causa más importante de pérdida del injerto (16).

Los resultados del estudio multivariado corroboran lo expuesto al inicio de esta discusión. Así, el tipo de extracción (aislada de cada injerto o en bloque de ambos), relacionada evidentemente con la adecuada técnica quirúrgica, y el tiempo de isquemia fría (estableciendo el punto de corte en 18 horas), relacionado con la preservación del injerto, son dos de las variables potencialmente mejorables que influyen significativamente en la aparición de las complicaciones urológicas. A estas se añade la edad del receptor, quizá consecuencia de la mayor media de edad de la serie actual con lo que ello conlleva.

Como resumen puede decirse que las complicaciones urinarias de los trasplantes renales son importantes por tres razones: la primera, por el compromiso que implican en un riñón único; en segundo lugar, por que deben distinguirse claramente del rechazo del injerto como causa de disminución de la función renal, y en tercer lugar, porque junto con la inmunosupresión que estos pacientes reciben predisponen a infecciones tanto locales como sistémicas de consecuencias graves tanto para el injerto como para el receptor (1).

Las complicaciones urológicas que siguen a un trasplante renal (entre 3% y 30%) estaban asociadas a una mortalidad no desdeñable (hasta el 68%) y a una pérdida de injertos significativa (entorno a 15%) (11, 17). Con la experiencia en el manejo del trasplante renal, incluyendo un descenso y una mayor especificidad en la inmunosupresión y unas técnicas quirúrgicas más cuidadosas, se ha conseguido disminuir tanto la frecuencia como la severidad de las complicaciones urológicas.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Mundy A.R., Podesta M.L., Bewick M. y cols. The Urological complications of 1000 renal transplants. *Br J Urol* 1981; 53: 397.

2. Montañés P., Torrubia F.J., Espinosa J. y cols. Estudio multicentrico. Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal en España. Analisis de datos. En Montañés P., Sánchez E. y Torrubia F.J. Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal. Ed Ene Madrid, 1992.

3. Thomalia J.V., Lingeman J.E., Leapman S.B. y cols. The manifestation and

management of late urological complications in renal transplant recipients: use of the urological armamentarium. *J Urol* 1985; 134: 944.

4. De Campos Freire G. Jr, Meneses de Goes G y De campos Freire J.G. Extravesical ureteral implantation in kidney transplantation. *Urology* 1974; 3: 304.

5. Lich R., Howerton L.W. y Davis L.A. Recurrent urosepsis in children. *J Urol* 1961; 86: 554.

6. Gregoir W. L'anastomose uretero-vesicale lateral. *Acta Urol Belg* 1962; 30: 286.

7. Isa W., Robles J.E., Rossell D. y cols. Multivariate analysis of prognostic factors impacting graft survival in cadaveric renal transplantation in the cyclosporine and pre-cyclosporine era. *Trasplante* 1990; 1: 133.

8. Robles J.E., Ucar A., Zudaire J.J. y cols. Complicaciones urinarias en el trasplante renal. *Cirugia Española* 1988; 43: 398.

9. Dixon W.J., Brown M.B., Engelman L. y cols. BMDP statistical software manual: to accompany the 1990 software release. University of California Press. Berkeley, California 1990.

10. Montañés P., Torrubia F.J. y Sánchez E. Fístulas urinarias en el trasplante renal. En Montañés P, Sánchez E y Torrubia FJ: Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal. Ed Ene Madrid, 1992.

11. Salvatierra O., Olcott C., Amend W.J. y cols. Urological complications of renal transplantation can be prevented or controlled. J Urol 1977; 117: 421.

12. Terasaki P.I., Cecka J.M., Lim E. y cols. Overview. En Terasaki P.I. y Cecka J.M. Clinical transplants 1991. UCLA Tissue Typing Laboratory Los Angeles, California, 1992.

13. Banowsky L.H. Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal. En Glenn J.F. Cirugía Urológica. Ed Salvat Barcelona; 1986.

14. McWhinnie D.L., Bradley J.A., Briggs J.D. y

cols. Early detection of obstructed ureter by ultrasound following renal transplantation. Proc EDTA 1983; 20: 320.

15. Helling T.S., Thomas C.Y., Moore J.D. y cols. The surgical approach to obstructive problems of the transplant ureter. Transplant Proc 1982; 14: 751.

16. Isa W., Robles J.E., Rosell D. y cols. Cadaveric renal transplantation: multi-factorial analysis of posible causes affecting graft outcome in recipients treated with and without cyclosporine. Transplant Proc 1992; 24: 115.

17. Sagalowsky A.I., Ransler C.W., Peters P. y cols. Urological complications in 505 renal transplants with early catheter removal. J Urol 1983; 129: 929.

Correspondencia:

Luis Agüera Fernández.

Departamento de Urología.

Clínica Universitaria.

Apto. 192.  
31080 PAMPLONA.



**Dinisor**  
Retard 180

PRESENTACION	INDICACION
DINISOR® 60 mg.	Hipertensión Arterial/Cardiopatía Isquémica
DINISOR RETARD® (120mg.)	Cardiopatía Isquémica
DINISOR RETARD 180 mg.®	Cardiopatía Isquémica

Se recomienda iniciar el tratamiento para ambas indicaciones utilizando Dinisor 60 mg y posteriormente a la evaluación clínica del paciente y establecida la dosis utilizar las formas retardadas. Tratamiento de la cardiopatía isquémica: Tratamiento de base de la angina crónica estable y de la angina de Prinzmetal; tratamiento de la angina inestable como alternativa a nitratos y/o betabloqueantes. Los pacientes con angor postinfarto pueden ser tratados con diltiazem siempre que no existan signos radiológicos de congestión pulmonar y/o trastornos de conducción aurículoventricular. Tratamiento de la hipertensión arterial. POSOLOGIA: Car diopatía isquémica: La dosis inicial es de 120 mg/día (DINISOR 60 mg 1 comprimido 2 veces al día administrados preferentemente antes de las comidas. La dosis se debe ajustar a las necesidades cada paciente a intervalos de uno o dos días. El rango de dosis de mantenimiento se encuentran entre 180 y 360 mg/día. En la angina inestable se pueden llegar a administrar dosis de hasta 4 mg/día. Hipertensión arterial: La dosis inicial es de 120 a 180 mg/día (DINISOR 60 mg comprimido 2-3 veces al día), administrados preferentemente antes de las comidas. La dosis debe ajustarse a las necesidades de cada paciente. El efecto antihipertensivo máximo se observa normalmente a los 14 días de tratamiento crónico, por lo que es este el momento para valorar la dosis. El rango de dosis de mantenimiento se encuentra entre 180-360 mg/día. CONTRAINDICACIONES: Diltiazem está contraindicado en pacientes con: enfermedad del nodo sinusal, o bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado, excepto en presencia de marcapasos ventricular en funcionamiento; hipotensión; antecedentes de hipersensibilidad al fármaco; infarto agudo de miocardio y signos radiológicos de congestión pulmonar; bradicardia severa; insuficiencia ventricular izquierda con edema pulmonar y embarazo y lactancia. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Estas especialidades contienen lactosa. Conducción cardíaca: Diltiazem prolonga los periodos refractarios del nodo AV sin afectación significativa de tiempo de recuperación sinusal, excepto en pacientes con enfermedad del nodo sinusal. En algunas ocasiones este efecto puede dar lugar a bradicardia o bloqueo AV de segundo o tercer grado. Insuficiencia Cardíaca Congestiva: Los estudios hemodinámicos en el hombre, en sujetos con función ventricular normal, no han puesto de manifiesto una reducción del índice cardíaco efectos negativos sobre la contractilidad. En pacientes con afectación de la función ventricular evidenciada una mejora de los índices de función ventricular sin una disminución significativa de contractilidad. Hipotensión: El descenso de la tensión arterial asociado al tratamiento con diltiazem puede dar lugar, en ocasiones, a hipotensión sintomática. Deterioro agudo de la función hepática: En raras ocasiones se han observado elevaciones enzimáticas significativas así como otras alteraciones sugestivas de daño hepático agudo, habitualmente reversibles al interrumpir el tratamiento. Precauciones: Debe emplearse con precaución en pacientes con nefropatía hepatohepatopatía. Las alteraciones dermatológicas pueden ser transitorias y desaparecer a pesar de continuar el tratamiento con diltiazem. En raras ocasiones, se han descrito algunos casos de erupciones cutáneas que han progresado a eritema multiforme y/o dermatitis exfoliativa. Si una reacción dermatológica persiste, el fármaco deberá ser retirado. INTERACCIONES: Diltiazem metaboliza a través del citocromo P-450-oxidasa. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con diltiazem de forma concomitante a fármacos con similar metabolismo, especialmente aquellos con estrecho margen terapéutico o en pacientes con afectación renal y/o hepática, la dosis de este deberá ajustarse al objeto de mantener unos niveles terapéuticos adecuados. b-bloqueantes: uso concomitante de b-bloqueantes puede elevar el riesgo de bloqueo AV, lo cual ocurre raramente durante la administración de diltiazem en monoterapia. Los efectos potenciales de tratamiento conjunto sobre la conducción cardíaca requieren una cuidadosa monitorización clínica y electrocardiográfica; del mismo modo que cuando se emplean en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda. Cimetidina: En aquellos pacientes tratados con el diltiazem (los que se inicie o interrumpa el tratamiento con cimetidina deberán controlarse los efectos farmacológicos del diltiazem. En estos pacientes puede ser necesario modificar las dosis de diltiazem. Digoxina: Se recomienda monitorizar los niveles de digoxina cuando se inicie, modifique o interrumpa el tratamiento con el diltiazem, al objeto de evitar una sobre o infradigitalización. Anestésicos: Las dosis deben ajustarse cuando se empleen de forma conjunta con calcio antagonistas y anestésicos. Ciclosporina: El diltiazem puede reducir la dosis de ciclosporina que se requiere para obtener concentraciones sanguíneas terapéuticas. En el conjunto de ambos fármacos requiere una titulación cuidadosa. Nitratos: Durante el tratamiento con nitratos de corta o larga duración de acción deberá controlarse adecuadamente el incremento de dosis, por sus posibles efectos hipotensores aditivos. Carbamazepina: El uso concomitante de diltiazem y carbamazepina puede aumentar los niveles plasmáticos de ésta y por consiguiente el riesgo de toxicidad. Dantrolene: En un estudio realizado en animales de experimentación se ha observado la existencia de interacción con calcioantagonistas. Otros fármacos: Cuando diltiazem sea administrado concomitantemente con otros fármacos que puedan afectar la conducción (p.e. Amiodarona) y/o contractilidad cardíaca así como con aquellos que manifiestan efectos hipotensores, se recomienda la realización de una titulación de dosis cuidadosa y controles con cierta periodicidad, por sus posibles efectos aditivos sobre el sistema cardiovascular. EMBARAZO Y LACTANCIA: Su empleo durante el embarazo está contraindicado. El diltiazem no deberá ser utilizado en mujeres lactantes pero si su administración se considera esencial, se deberá emplear un método alternativo de lactancia. No se ha establecido la seguridad y eficacia del diltiazem en el niño. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHICULOS Y UTILIZAR MAQUINARIA: Al inicio del tratamiento es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria. EFECTOS INDESEABLES: Las reacciones que se presentan más comúnmente son edema (5,4%), dolor de cabeza (4,5%), mareos (3,4%), astenia (2,8%), bloqueo AV de primer grado (1,8%), rubor (1,7%), náuseas (1,6%), bradicardia (1,5%), y erupciones cutáneas (1,5%). SOBREDOSIFICACIÓN: En caso de sobredosis o excesiva respuesta, se deben emplear medidas de soporte apropiadas junto a lavado gástrico. PRESENTACION: DINISOR 60 mg: Estuches con 3 comprimidos. PVP IVA: 1748 Ptas. Estuches con 60 comprimidos. PVP IVA: 3.478 Ptas. DINISOR RETARD (120 mg): Estuches con 40 comprimidos. PVP IVA: 4.805 Ptas. DINISOR RETARD 180 mg: Estuches con 30 comprimidos. PVP IVA: 5.600 Ptas. Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños. Preparado en España por PARKE-DAVIS, S.A. Polígono Industrial Manso Mateu, s/n. El Prat del Llobregat (Barcelona). Del Grupo WARNER-LAMBER CO MORRIS PLAINS, N.J., U.S.A.