

Papel de la plasmaféresis en el tratamiento y profilaxis de la recidiva de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria post-trasplante renal.

Miguel Ángel Pérez Valdivia, Francisco M. González Roncero, Miguel Ángel Gentil Govantes, Jiménez F, Gabriel Rodríguez Algarra, Porfirio Pereira Palomo, Mariana Rivera Pérez, Marta Suñer Poblet, Julián Mateos Aguilar.*

Servicio de Nefrología. Servicio de Hematología.*

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

La Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GEFS) representa entre el 15-20% de los casos de síndrome nefrótico tanto en niños como en adultos. Esta entidad patológica está asociada con una amplia variedad de manifestaciones clínicas que varía desde el síndrome nefrótico puro, hasta microhematuria con grados variables de proteinuria e hipertensión. Su principal etiología es la idiopática pero puede ser la vía final de múltiples procesos como la obesidad mórbida, el reflujo vésico-ureteral, infecciones virales como VHC, VIH o PV B 19 o el paso final de cualquier proceso que curse con hiperfiltración.

La mayoría de los pacientes evolucionan a Insuficiencia Renal Terminal en el plazo de 3-7 años. El trasplante renal es la opción final para estos pacientes, pero nos encontramos con su principal problema, la recurrencia, que alcanza cifras de entre 30-50 % en el primer trasplante y de hasta un 90% en el segundo y se manifiesta como proteinuria nefrótica. La importancia de esta tasa elevada de recurrencia radica en que disminuye la supervivencia del injerto motivo por el que tradicionalmente se desaconseja el trasplante de donante vivo.

La histología de la GESF una vez que recidiva en el riñón trasplantado es similar a la del riñón nativo, aunque si se detecta pronto la recurrencia la biopsia puede demostrar únicamente fusión e hipertrofia de los podocitos.

La observación de Hoyer et al en 1972 de una recurrencia inmediata después del trasplante hizo pensar que existía un factor circulante (permeability factor P.F.), que altera la barrera de filtración glomerular, el cual era responsable de la reaparición de la enfermedad. Varias observaciones apoyan esta hipótesis; por ejemplo ha sido inducida proteinuria experimentalmente en animales después de inyectar suero de pacientes con GESF.

In vitro estudios que usaron glomérulos de ratas incubados con plasma de pacientes con GESF mostraron un inmediato y marcado incremento en la permeabilidad a la albúmina.

Este incremento en la permeabilidad no se observó al exponer al los glomérulos de ratas con suero de otras formas de enfermedad glomerular. Se especula con la posibilidad que este factor derive de Linfocitos T (L T) anormales. En pacientes con GESF se observa una disminución de la respuesta de los L T a la concavalina A y a la fitohemaglutinina y una disminución en la proporción de L T comparado con controles normales.

Estudios preeliminares apuntan a que el P. F se trate de una proteína, no inmunoglobulina, de bajo peso molecular de entre 30-50Kd que puede ser eliminada mediante Plasmaféresis o Inmunoadsorción. La lesión del P. F sobre el glomérulo consistiría en una lesión podocitaria, disminuyendo la población de la misma. En el adulto no existe capacidad de regenerar los podocitos. En la zona donde se ha perdido una cantidad importante de podocitos se produce una adhesión y un colapso capilar perdiéndose la capacidad de mantener una cobertura completa del anillo capilar lo que lleva a la separación entre el ovillo y la cápsula de Bowman.

Esta pérdida de la integridad de la cápsula de Bowman hace que se forme un espacio paraglomerular que desvía parte del filtrado glomerular al intersticio. En la fase final la porción esclerótica del glomérulo aparece rodeada de todo el espacio paraglomerular y se forman espacios peritubulares. Se establecen por tanto dos mecanismos que conducen a la pérdida de la nefrona, por una lado el exceso de proteínas que tiene que reabsorber el Túbulo proximal, que origina daño intersticial y por otro lado el filtrado glomerular "mal dirigido" que hace que se pase de una esclerosis segmentaria a una esclerosis global.

En la década de los noventa principalmente, han aparecido varios trabajos en los que se demuestra que la Plasmaféresis puede ser un tratamiento eficaz, al eliminar el PF, en la disminución de la proteinuria tras la recidiva de la GESF produciendo un incremento en la supervivencia del injerto. En nuestro Servicio hemos desarrollado un protocolo para el tratamiento de la recidiva como para profilaxis de la misma con plasmaféresis

Foto 1: Fases iniciales de GESF con formación de espacios paraglomerulares (flechas). *Zona de esclerosis glomerular.

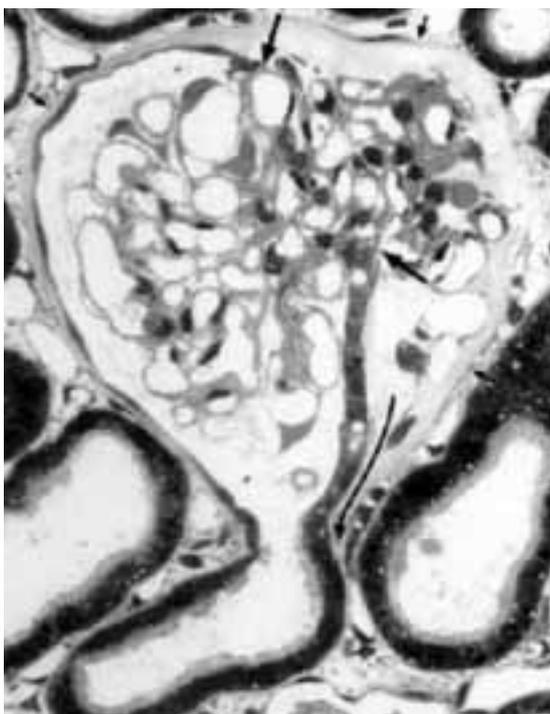
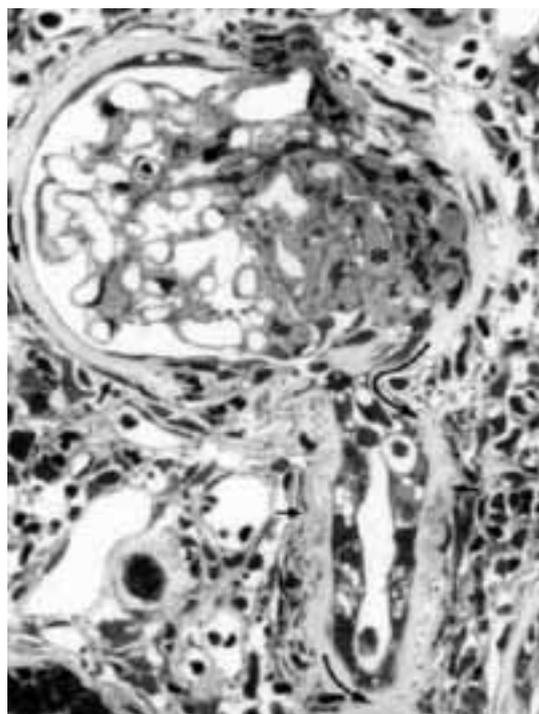


Foto 2: Fases finales de GESF. Desarrollo de espacios peritubulares (flechas). * Esclerosis glomerular en fase avanzada.



Métodos

Analizamos la evolución de 10 pacientes con insuficiencia renal debida a GESF primaria, que reciben tratamiento con Plasmaféresis tras el trasplante renal. Tres pacientes habían perdido un primer trasplante por recidiva de GESF. La edad media era de 38 años y se trataba de 7 mujeres y 3 hombres. En 7 casos se indicó como tratamiento de recidiva probable, definida como proteinuria superior a 1gr/24 horas, descartadas otras etiologías de la misma. En 3 pacientes, la Plasmaféresis se inició como profilaxis de recidiva, según pauta protocolizada en nuestro centro. La terapia consistió en 17 sesiones con intercambio de 2.5 L de plasma por albúmina al 5%, a lo largo de 10-12 semanas. La plasmaféresis se inició de manera inmediata a la sospecha de recidiva o en la primera semana post-TR para la indicación profiláctica. En parte de los casos se empleó Losartán a dosis de 25-100 mg/día tras finalizar la Plasmaféresis.

Resultados

El tiempo medio de seguimiento tras la finalización del régimen de PFE fue de 10 meses (sólo un paciente ha terminado el mismo pocos días antes de la recogida de datos para este estudio). Todos mantienen el injerto funcionando. En 6 pacientes se consiguió una respuesta total, definida como reducción sostenida de la proteinuria a menos de 500mg/24 horas, o no aparición de recidiva en la aplicación de profiláctica. Dos de estos casos corresponden a pérdidas del primer trasplante por recidiva. La media de reducción de la proteinuria fue del 76%

En 3 pacientes se obtuvo una reducción parcial de la proteinuria (entre 500 mg y 1 gr./24 horas). Un paciente no ha respondido y mantiene en la actualidad proteinuria en rango nefrótico. No se recogieron efectos adversos serios atribuibles a la PFE.

Discusión

Debido a la alta tasa de recurrencia y de tratarse en general de pacientes jóvenes la GESF sigue siendo un grave problema tras el trasplante renal. Hay determinados factores que predicen la reaparición de GESF como la presentación de la enfermedad antes de los 20 años, corto intervalo de tiempo desde el diagnóstico hasta el desarrollo de IRCT, proliferación mesangial en la biopsia y NTA en el postrasplante inmediato.

Antes del trasplante la terapia de la GESF consiste en ciclos prolongados de corticoides (al menos de 6 meses) con la adición de Ciclosporina, Ciclofosfamida e incluso Micofenolato si es corticorresistente. Tras el trasplante la terapia que más efectividad ha demostrado es la Plasmaféresis. Se ha demostrado factores predictores de respuesta la fusión podocitaria en la biopsia y la precocidad en el inicio de las sesiones de PFE

Artero et al trataron a 9 pacientes con ciclos de 9 PFE comparándolo con 16 controles históricos, 6 de los 9 pacientes respondieron a la terapia (proteinuria 11.5 +/- 6.24 gr./día se redujo a 0.75 gr./día). En estos pacientes el diagnóstico se hizo tempranamente y se trataron de inmediato. En la biopsia renal todos, menos un paciente, tenían glomerulos óptimamente normales y sólo se detectaba fusión podocitaria. Dos de estos pacientes recayeron al discontinuar la PFE aunque otro ciclo de sesiones consiguió la remisión de nuevo. En dos de los tres pacientes que no respondieron la biopsia demostró esclerosis glomerular con fusión podocitaria. La incidencia de pérdida del injerto debida a recurrencia fue del 50% en los

controles y 11% en el grupo en el que se hizo la PFE. En cuatro de estos pacientes se comprobó que la terapia disminuía la actividad del P. F.

Andresdottir et al trataron siete pacientes inmediatamente al recurrir la enfermedad. Hubo tres casos en que la recurrencia ocurrió en las tres primeras semanas postrasplante, con esta técnica consiguieron remisiones persistentes de más de dos años. Dos recurrencias tardías a las 9 semanas y a los 5.8 años después del trasplante se trataron satisfactoriamente pero recayeron después del primer ciclo de sesiones haciéndose "plasmaféresis-dependientes".

Hay estudios en que se utiliza la Inmunoadsorción y no la Plasmaféresis consiguiendo disminuir la proteinuria de una manera eficaz, aunque en el trabajo realizado por Danta et al más del 70% de los pacientes "recuperaban" los valores previos de proteinuria en un plazo máximo de dos meses.

En nuestro protocolo hemos añadido como terapia el empleo de Losartan como método antiproteinúrico ya que disminuye la producción de Transforming Growth Factor (TGF- β), la citoquina profibrótica más importante que se ha reconocido. TGF- β juega un papel importante en la fibrosis renal al aumentar la síntesis de proteínas como colágeno, fibronectina, proteoglicanos y un aumento en la producción de inhibidores de proteasa como el PAI-1 y TIMP.

En definitiva la PFE es un método eficaz tanto para el tratamiento como para la profilaxis de la recidiva de la GESF, aún así se necesitan estudios con mayor número de pacientes y con mayor tiempo de seguimiento para valorar número de ciclos, duración de los mismos y efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med 1996 . 334 :878
2. Artero M, Bianva C, Amenal W et al . Recurrent focal glomerulosclerosis : natural history and response to therapy. AM J Med 1992 :375-383.
3. Shariatmadar et al : Therapeutic Plasma Exchange in recurrent focal segmental glomerulosclerosis following transplantation. Journal of Clinical Apheresis 17 : 78-83 (2002)
4. Danta et al . Disappearance of proteinuria after immunoadsorption in a patient with focal glomerulosclerosis. Lancet 1990: 336:190
5. Hoyer et al . Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. Lancet 1972 : 343-348

Baja incidencia de glomeruloesclerosis en los riñones de donantes marginales desechados para trasplante. ¿Son representativas las biopsias en cuña pretrasplante?

Jorge Fernández Alonso, María Ángeles López García, David Marcilla Plaza.

*Departamento de Anatomía Patológica
HH. UU. "Virgen del Rocío". Sevilla*

Introducción

La ampliación de los donantes de riñones a personas que por razón de su edad y/o antecedentes eran antes considerados no idóneas, ha supuesto un notable incremento en la oferta de trasplantes para los enfermos en lista de espera.

Desde que se comenzaron a utilizar los riñones de estos donantes, la biopsia renal pretrasplante se ha extendido ampliamente con la doble finalidad de aportar datos decisivos sobre la idoneidad del órgano, y correlacionar los hallazgos con la posterior evolución del injerto (1, 2).

El valor decisorio de la biopsia de estos riñones en lo que se refiere a su capacidad para discriminar qué riñones son válidos para trasplante y cuales no, está sometido a debate y en la actualidad no contamos con parámetros histopatológicos estandarizados y fiables (1, 2).

Entre los diversos parámetros usados para admitir para trasplante un riñón del grupo expandido de donantes, el porcentaje de glomeruloesclerosis global (GS) ha sido el punto de referencia y sigue siendo determinante (3, 4, 5), junto con el empleo de los criterios de Banff, para el estudio de la nefropatía crónica del trasplante (6, 7, 8).

La gran mayoría de los estudios publicados sobre las biopsias pretrasplante de estos riñones están realizados sobre biopsias en cuña obtenidas en el momento de la extracción (2), siendo escasos los trabajos que estudian el porcentaje real de GS, y su distribución por la corteza renal, en los riñones desestimados (9, 10). Este ha sido el objetivo del presente trabajo.

Material y métodos

Veinticuatro (24) riñones desestimados para trasplante procedentes de 14 donantes desestimados para trasplante cuyas características se muestran en la tabla 1.

Criterios de entrada en el estudio: Para su entrada en estudio las preparaciones histológicas de cada caso tenían que tener al menos 100 glomérulos, y estar incluidas en cortes perpendiculares desde la cápsula a la médula renal. Fueron descartados los casos que no cumplían dichos criterios así como las preparaciones histológicas que presentaban cicatrices, o depresiones superficiales, o quistes, macroscópicos, que pudieran influir en el grado de GS.

Con esos criterios, estudiamos un total de 24 riñones: 14 forma retrospectiva, con muestras de los dos riñones en 5 de ellos (casos 2rd ri; 4rd ri; 5rd ri; 7rd ri; y 12rd ri), y de un solo riñón en los otros 4 (caso 6, 8, 10, y 13); otros 10 riñones procedentes de 5 casos fueron incluidos en el estudio de manera prospectiva adecuándose a los parámetros antes mencionados (casos 1rd ri; 3rd ri; 11rd,ri; 12 rd ri; y14 rd ri).

El número de preparaciones estudiadas fue de 1 en cinco riñones (casos: 2 rd ri; 5rd ri; 12 rd); y de 2 o más muestras en los restantes 19 casos.

Metodología:

Las zonas corticales se dividieron en las preparaciones histológicas en tres áreas a distintas distancias en mm de la cápsula renal. La zona A, comprende el área subcapsular de 2 mm de espesor; la zona B los 2mlm por debajo de la zona A; y la zona C, la corteza profunda a partir de los 4 mm subcapsulares y hasta la médula (Figura 1)

Las preparaciones fueron estudiadas con tinciones de H.E. y P.A.S.

Se consideraron GS aquellos que mostraban toda el área glomerular del plano de corte afectada por esclerosis. Igualmente fueron interpretados como tales los que mostraban simplificación difusa del penacho con cambios de isquemia avanzada en la mayoría de sus capilares.

El estudio fue realizado independientemente por tres observadores. En casos aleatorios, y en aquellos con resultados muy dispares se realizó estudio en conjunto en un microscopio de múltiples puestos de observación.

Análisis estadístico. Como método de comparación del % de GS en cada una de las áreas, se utilizó la prueba de Friedman. Para valorar las diferencias habidas por pares de cifras se utilizó la prueba de Wilcoxon

Resultados:

Donantes:

La edad media fue de 59,7 años, con extremos de 47 y 71 años. (5ª década 4; 6ª década 2; 7ª década 4; y 8ª década 3 casos) La relación hombres mujeres fue de 11 a 2.

La causa de la muerte fue atribuida a AVC en 13 casos y en el restante a infección grave. En todos los casos las cifras de creatinina plasmática obtenidas antes del fallecimiento fueron inferiores a 1,5 mg/dL. El resto de características se muestran en la Tabla 1.

Figura 1.

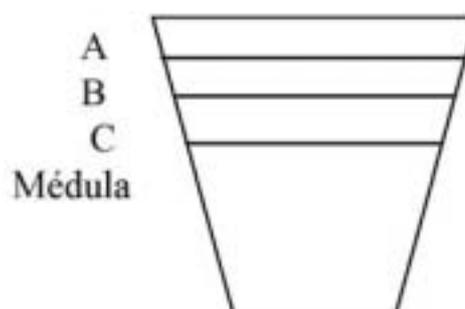


Tabla.-1

Caso	edad	género	Datos de interés	Causa de la muerte
1	61	F	HTA,D.M.	A.V.C
2	49	M	Asistolia >30 Min	A.V.C. *
3	48	M	HTA. Mala perfusion	A.V.C.
4	71	M	A.R.A.	A.V.C.
5	52	M	Vasculatura compleja	A.V.C.
6	48	F	A.R.A.	A.V.C. *
7	66	M	Vasculatura compleja	A.V.C.
8	71	F	HTA.	Infección grave
9	47	M	HTA. D.M.	A.V.C.
10	65	M	Proteinuria	A.V.C.
11	69	M	HTA. Antecedente A.V.C	A.V.C.
12	61	M	HTA	A.V.C.
13	57	M	HTA. A.R.A.	A.V.C.
14	71	M	HTA.	A.V.C.

F: femenino; M: masculino;HTA: hipertensión arterial; A.R.A: ausencia receptor adecuado; AVC: accidente vascular cerebral; DM: diabetes mellitus.

Nº de glomérulos estudiados. (Tablas 2, y 3) Se estudió un total de 9334 glomérulos, cuya distribución por áreas fue: 2846 en el área A; 2776 en el área B; y 3942 en el área C. Del total de glomérulos, 841 mostraron GS, localizándose 404 de estos (el 48%) en el área A; 201 (23,9%) en la B; y 236 (28%) en la C.

Glomerulos esclerosos, distribución y porcentajes totales por áreas. (Tabla 4) Esta distribución preferente de la GS en el área A, frente a las áreas B y C, estuvo presente en 20 de 24 riñones (83,3%), con valores extremos de 1,7% a 30%, y una media del 12,68%. Cuatro riñones mostraron en ésta área A GS >20%.

En 3 riñones el mayor porcentaje de GS se localizó en el área B; con valores extremos de 0 a 13,7%, y valor medio de 6,7%. En esta área, 5 riñones mostraron cifras de GS >10%.

En sólo 1 riñón los valores máximos de GS se localizaron en el área C; con valores extremos de 0 a 13,6%, y valor medio de 6,5%. En esta área 4 riñones mostraron valores superiores al 10%.

La preferente localización de los glomerulos esclerosos en el área A fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Porcentajes de GS cortical total. El máximo % de GS cortical total (suma de las áreas A,B y C) fue del 15,1% (caso12ri). Cifras >10% de GS se encontraron en 9 riñones, 6 de ellos parejos, y 3 aislados (Tabla 5).

No encontramos relación directa entre el% de GS y la edad. Con valores de GS <5% hubo 6 riñones de donantes de 48, 66 y 2 de 71 años (casos 6r, 7rd ri, 4rd ri, 8r); GS de 5-10% en 9 riñones, 4 de ellos parejos de donantes de 47 (9rd ri) y 52 años (5rd ri), y los

otros 5 en riñones aislados de donantes de 48 (3ri), 49 (2rd), 57 (13 r), 61 (1rd), y 65 años (10r); GS de >10% en 9 riñones, 3 aislados y 6 pares de donantes de 48 (3rd), 49 (2 ri), 61 (1ri), 61 (12rd ri), 69 (11rd ri), y 71 (14rd ri) años, todos estos donantes excepto 2, con historia de HTA (Tabla 5)

Estudiando por separado los casos con HTA conocida y sin HTA, se advierte un mayor porcentaje de GS en las 3 áreas corticales de los casos con HTA con respecto a los no HTA, sin que los valores lleguen a tener significación estadística.

Tabla.-2

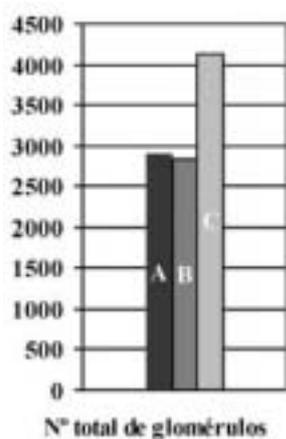


Tabla.-3

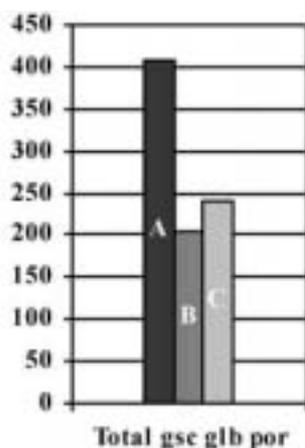


Tabla.-4

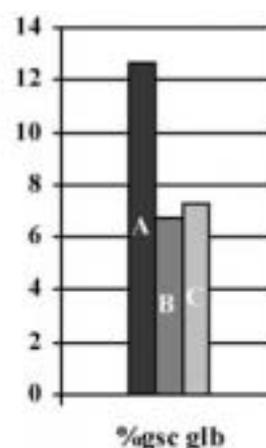
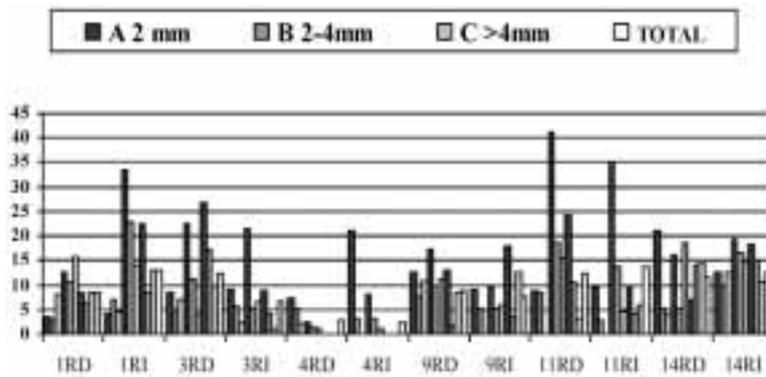


Tabla.-5

Caso	Área A	Área B	Área C	TOTAL	DATOS
1RD	111-10 9,0%	126-8 6,3%	192-19 9,8%	429-37 8,3%	61a HTA DM
1RI	113-21 18,5%	99-11 11,1%	168-16 9,5%	380-48 13,0%	
2RD	33-1 8,0%	29-4 13,7%	65-5 7,6%	127-10 9,7%	49a ASISTOLIA
2RI	35-8 22,8%	36-4 11,1%	44-4 9,0%	129-16 14,3%	
3RD	129-24 18,6%	106-12 11,3%	157-11 7,0%	392-16 12,3%	48a HTA
3RI	119-16 13,4%	135-7 5,1%	234-5 2,1%	488-39 6,8%	
4RD	104-4 3,8%	132-4 3,0%	187-4 2,1%	423-12 2,8%	71a
4RI	123-5 4,0%	88-3 3,4%	124-1 0,8%	335-9 2,6%	
5RD	31-3 9,6%	48-1 2,0%	107-7 6,5%	186-11 5,9%	52a desgarro vascular
5RI	53-2 3,7%	54-7 12,9%	75-6 8,0%	182-15 8,2%	
6R	32-1 3,1%	100-0 0,0%	199-1 0,5%	331-2 0,6%	48 a A.R.A
7RD	115-2 1,7%	95-0 0,0%	142-0 0,0%	352-2 0,5%	66a vasculatura compleja
7RI	146-3 2,0%	165-2 1,2%	262-0 0,0%	573-5 0,8%	
8R	73-10 13,6%	80-5 6,2%	305-4 1,3%	458-19 4,1%	71a Infección
9RD	202-29 14,3%	195-6 3,0%	209-22 10,5%	635-57 8,9%	47a HTA.DM
9RI	173-21 12,1%	184-9 4,9%	209-14 6,7%	566-44 7,7%	
10R	91-6 6,5%	106-9 8,4%	174-13 7,4%	371-28 7,5%	65a Proteínuria
11RD	186-54 30%	226-17 7,6%	318-19 6,0%	730-90 12,3%	69a HTA
11RI	180-42 23,4	198-16 8,3%	188-20 10,6%	566-78 13,7%	
12RD	100-25 25,0	83-6 7,2%	100-10 10,0%	283-41 14,4%	61a HTA
12RI	172-32 18,6%	145-18 12,0%	139-19 13,6%	456-69 15,1%	
13R	115-14 12,1	135-7 5,4%	224-9 4,0%	474-30 6,3%	37a HTA
14RD	164-23 14,0%	125-11 8,8%	127-15 11,8%	416-49 11,7%	71a HTA
14RI	167-28 16,7	161-13 8,0%	205-26 12,6%	533-67 12,8%	

Variaciones en el grado de GS dentro del mismo riñón. Tabla 6

Tabla 6: Variaciones porcentuales de GS por caso y muestra



En 20 riñones (12 casos) se estudiaron 2, ó más, muestras de corteza renal de distintas localizaciones, encontrándose variaciones en el grado de GS (grado I: 1-10%; grado II del 11-20%; y grado III >20%) en 12 riñones (60%). Los cambios en 7 riñones fueron de cifras de GS <10% a >20% (casos

1 ri; 3 rd-ri; 4 ri; 11 rd-ri; y 14 rd), llegando a alcanzar en tres de las muestras valores >30% (1ri, y 11rd-ri); en el otro riñón (caso 12 ri) la variación encontrada fue de un grado II a >20% (caso 12 ri). En todos los casos se localizaron en las áreas A, y en 1 de ellos (caso 3ri) también se asociaron a una variación de grado I a III en el área B.

Variaciones de GS de menor grado (I-II) se encontraron en las 3 áreas de otros 5 riñones, asociadas a variaciones de igual y/o mayor rango de GS (casos 1 rd; 9 rd-ri; 10 ri; y 14 ri)

El estudio estadístico de las variaciones de grado, estudiando por separado los casos con dos, y con tres muestras diferentes, no fue estadísticamente significativo.

Aunque se advierte una cierta relación entre el grado de GS del área A y la GS total de los riñones, la dispersión de casos excesiva, para que permita extraer conclusiones en el estudio de un caso determinado.

Correlaciones con las biopsias

En 9 riñones correspondientes a 5 casos, (1ri; 9 rd ri; 11 rd-ri; 12rd ri; 14rd ri) los resultados obtenidos en las biopsias en el momento de la donación, se correlacionaron con los encontrados en el riñón desechado. A pesar de lo escaso de la muestra en términos estadísticos, en 8 riñones el resultado de la biopsia refleja el porcentaje de GS de las áreas A y es superior al porcentaje total de GS del riñón. En el otro caso (12 ri) el resultado de la biopsia refleja el obtenido en el estudio del riñón. (Tablas Caso 1, Caso 9, Caso 11, Caso 12, Caso 14)

Tabla Caso 1

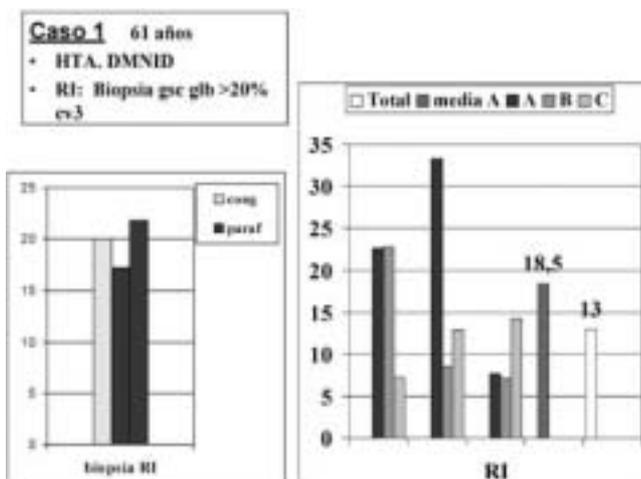


Tabla Caso 9

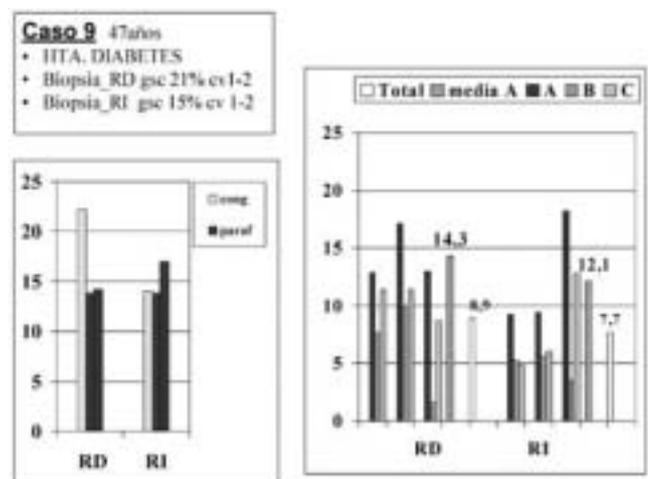


Tabla Caso 11

Caso 11: Etapas
 • HTA
 • Biopsia_RD gsc glb > 20%
 • Biopsia_RI gsc glb > 15%

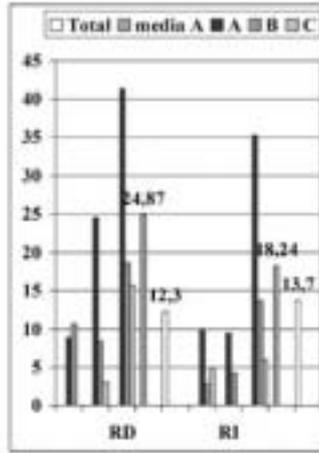
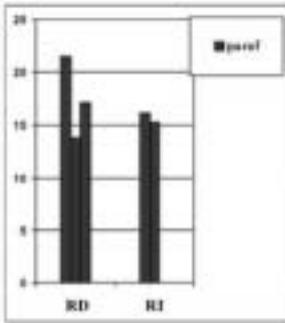
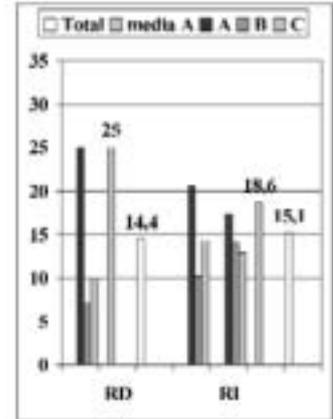
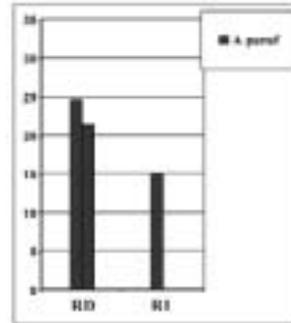


Tabla Caso 12

Caso 12: Etapas
 • HTA
 • Biopsia_RD gsc glb 23% cv3 ah2
 • Biopsia_RI gsc glb 15% cv3



Caso 14: 71a

• HTA
 • Biopsia_RD gsc glb >25% cv3 ah2
 • Biopsia_RI gsc glb 15% cv3

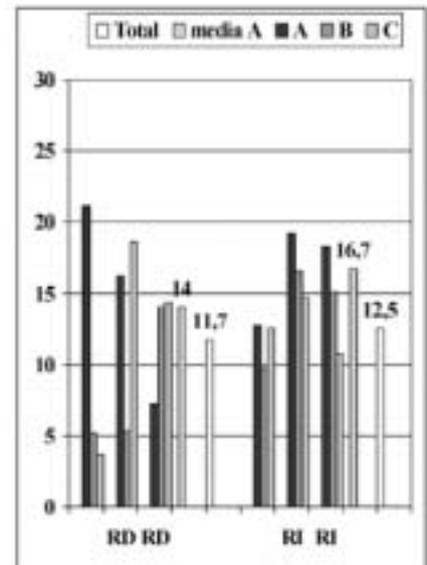
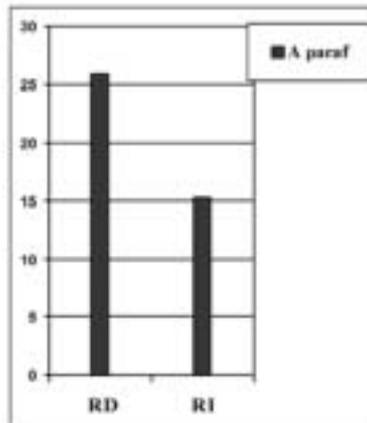


Tabla Caso 14

Discusión

La filosofía que subyace en la utilización de los riñones del grupo expandido de donantes, antes denominado subóptimo o marginal, es que con ellos se consigue una función renal aceptable que, aún cuando sea menos duradera, es siempre mejor que la permanencia en diálisis durante ese tiempo; se aumenta substancialmente la esperanza de vida de los receptores de estos injertos, y mejora su calidad de vida, y suponen un procedimiento más económico en lo que se refiere a gasto y beneficio que la permanencia en diálisis (11)

Aunque no existen criterios universales definitorios de estos donantes (11), las características que les diferencian se derivan de su historia médica y social de los mismos, causa y mecanismo de la muerte, anomalías en la vasculatura, en la estructura histológica, y en el perfil funcional previo al trasplante. Así, algunos autores definen a estos donantes en razón de uno o más de los siguientes criterios: edad >55 años, hipertensión arterial y, o, diabetes de 10 años de duración, asistolia prolongada, y tiempo de isquemia fría > de 36 h (11). Otros mencionan también la necrosis tubular aguda, y coagulación intravascular diseminada, y no determinan el tiempo de padecimiento de HTA o diabetes (2) Recientemente se han dividido estos donantes en dos grupos: uno caracterizado por una edad superior a 60 años, y otro en el que entrarían aquellos con edades entre 50-59 años y con 2 de los 3 criterios siguientes: antecedentes de HTA, muerte por AVC, y

valores de Cr $> 1,5$ mg/dL (1). De acuerdo con la amplia gama de criterios consideramos que nuestros casos son representativos del grupo de donantes expandidos.

La edad del donante es el factor más importante que se asocia con la función del injerto (12). Ello es debido a que con la edad va aumentando el porcentaje de GS y la pérdida de masa cortical (10, 13, 14, 15).

La utilización para trasplante de los riñones de donantes expandidos introdujo el empleo de la biopsia pretrasplante como procedimiento de validación de los mismos, en un intento de que los hallazgos de la biopsia aportaran datos significativos sobre la pérdida de masa renal y la capacidad de reserva funcional, más allá de los obtenidos por parámetros clínico-analíticos.

El trabajo de referencia sobre las biopsias pretrasplante de estos riñones marginales estableció como criterio decisorio de desestimación del trasplante un porcentaje de GS superior al 20% (3). Poco después se comprobó que riñones con mayores porcentajes de GS tenían una buena función a corto y medio plazo (12, 16), por lo que se propuso que el criterio de desestimación no debería de ser inferior al 25% de GS, al menos en ausencia de criterios negativos del donante, ya que conociendo la edad, el porcentaje de GS no aportaba ningún dato significativo para la supervivencia del trasplante (12).

El empleo de los criterios de Banff para la nefropatía crónica del trasplante, al estudio de estas biopsias (6, 7, 8), pretendió establecer criterios histológicos más fiables pero la multitud de factores que inciden en el estudio de las biopsias de donantes expandidos (distinta puntuación de las alteraciones, variaciones en la interpretación entre los patólogos, distinto número de glomerulos estudiados, carácter focal de las lesiones, tamaño de las biopsias y sobre representación del área subcapsular en las mismas, y la distinta tecnificación en su procesamiento), no han permitido definir sólidos criterios histológicos de validación (1, 3).

En la actualidad los criterios que adoptan los distintos centros para validar para trasplante los riñones de los donantes expandidos, son enormemente variados. Desde centros que no utilizan la biopsia renal, y basan sus criterios de elección en las características del donante (16, 17), a otros que la utilizan como factor de desestimación, pero con pautas muy variadas. Entre estos últimos, unos siguen usando como referencia el porcentaje de glomerulosclerosis en conjunción con otros datos del donante (4, 5, 18, 19), desestimando aquellos riñones subóptimos con GS $> 50\%$, admitiendo para trasplante único los riñones con porcentajes de GS $< 15\%$, y para trasplante doble los que tienen porcentajes $> 15\%$ (4, 19); otros emplean un protocolo graduado siguiendo los criterios de Banff, aunque con diferentes puntuaciones: así mientras unos valoran como criterio de exclusión porcentajes de GS $> 20\%$, o un grado I de arteriosclerosis o fibrosis intersticial (7), otros elevan los porcentajes de GS a 3 grados de 1-20%, 20-50%, y $> 50\%$, y desestiman o aceptan para trasplante simple o doble según la suma de alteraciones obtenidas (8), y otros, como llevamos a cabo en los centros del SAS, utilizamos gradaciones de porcentajes de GS más bajos, de 1-10%, 11-20%, y $> 20\%$, y se desestiman o aceptan los riñones para trasplante por la suma de lesiones encontradas en las distintas estructuras (6, 20).

Aunque se han descrito variables porcentajes de GS según la edad en series de autopsias (9, 13, 14), los trabajos publicados sobre GS en los riñones desestimados de donantes son más bien escasos (9, 10), a pesar de que las cifras parecen ser menores que los encontrados en autopsias (9).

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto que casi el 50% del número total de GS estudiados se concentra en un área subcapsular de espesor inferior a los 2 mm, sien-

do similar el porcentaje de GS encontrado en las dos áreas subyacentes a esta, y que este patrón de distribución, ya descrito previamente (9, 10, 13, 16), aparece representado advierte en la mayoría de los riñones estudiados con una frecuencia estadísticamente significativa.

Nos parece interesante mencionar, que con las cifras totales de GS total encontradas en las muestras corticales de los 24 riñones estudiados, todos ellos serían aptos para trasplante en aquellos centros que usan la GS como parámetro histológico de validación, o que solamente sumarían, en su mayoría, 1 punto, o, como máximo, 2, en los centros que utilizamos sistemas de validación que se rigen por los criterios de Banff.

Una proporción similarmente baja de GS, ha sido descrita en una serie de riñones desechados, más corta que la presente, siendo esos porcentajes notablemente más bajos que los de las biopsias en cuña de los riñones obtenidas en el momento de la donación, lo que lleva a los autores a concluir que las biopsias en cuña sobre valoran el grado de GS presente en el riñón (10). En nuestra serie la mayoría de los casos en que contamos con biopsias en cuña previas, los resultados de éstas expresan mejor el porcentaje de GS obtenido en las áreas A subcapsulares, que las del total de los riñones.

Existe una cierta tendencia correlativa entre la GS subcapsular y la existente en el parénquima más profundo, pero la dispersión de casos es excesivamente elevada para ser aplicable al estudio de un determinado caso.

De particular interés son las variaciones en el grado de GS que mostraron los riñones con más de una muestra cortical, y que, al igual que sucede con las alteraciones intersticiales y vasculares, pone de manifiesto el carácter focal de las mismas (2). Las variaciones más frecuentes, y de mayor significación, también se localizaron en el área A del 61.9% de los riñones estudiados. En el 40% de estos riñones, esta variación comportaba un cambio en el grado de GS que dependiendo de las áreas, variaba de ser menor del 10% a superar el 20% y llegar a alcanzar en casos concretos cifras en torno al >40% de GS. Este dato, a pesar de no tener significación estadística, introduce otro factor potencial de "desestimación errónea" en las biopsias.

En los riñones de donantes con antecedentes de hipertensión los porcentajes de GS fueron ligeramente más elevados, que en los no hipertensos, en las tres áreas corticales estudiadas dato bien conocido (2).

Cabe resaltar la variabilidad y el bajo porcentaje de GS con respecto a la edad, hecho ya descrito en poblaciones de más de 40 años y sobre todo en las personas mayores de 50 años, donde la distinción entre la esclerosis glomerular abiotrófica y la patológica a través del incremento en el porcentaje de GS, es menos clara que en poblaciones menores de 40 años (5, 14). Los porcentajes de GS en nuestra serie fueron globalmente inferiores a la cifra estimativa de GS que se esperaría encontrar para una determinada edad, resultante de restar 10 a la mitad de la edad de la persona (21)

Hasta la fecha carecemos de un procedimiento estandarizado que representen más fielmente la histología de este grupo de donantes marginales, que las biopsias en cuña (1). Si el objetivo de incrementar el número de donantes es aumentar la oferta de riñones a los enfermos de lista de espera, y sabemos que estos riñones proporcionan una adecuada función, mejoran la supervivencia y las condiciones de vida de los pacientes en diálisis (1, 4, 8, 11, 12, 18), habría que tener en cuenta de alguna manera la representación de la GS que presentan estas biopsias en cuña, y reconocer que la información que aportan sobre la vali-

dez de un riñón para trasplante es limitada, por lo que no se debería declinar en ellas todo el peso decisorio de la misma (12,16).

AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos al Dr. Aurelio Cayuela, de la Unidad de Apoyo a la Investigación de nuestro hospital, su paciente e inestimable asesoramiento en el estudio estadístico.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Metzger RA, Delmonico FL, Fenc S, Port FK, Wynn JJ, and Merion RM.: Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3 (Suppl. 4): 114-125.
2. Randhawa P: Role Of Donor Kidney Biopsies In Renal Transplantation, *Transplantation* 2001;71:1361-65
3. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 1995; 60: 334-339
4. Andres A, Morales JM, Herrero JC, Praga M, Morales E, Hernandez E, Ortuño T, Rodicio JL, Martinez MA, Usera G, Diaz R, Polo G, Aguirre F, Leiva O.: Double versus single renal allografts from aged donors. *Transplantation* 2000;69:2060-6
5. Escofet X, Osman H, Griffiths DFR, Woydag S, Jurewicz WA.: The presence of glomerular sclerosis at time zero has a significant impact on function after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 2003;75:344-346
6. García del Moral R, Fernández Alonso J, García González I, López Rubio, Pérez Requena J, Palomo MJ. Conclusiones del grupo de trabajo de anatomía patológica acerca del taller de trabajo sobre el trasplante de riñones subóptimos. Sevilla 30 de junio, 1998.
7. Randhawa PS, Minervini MI, Lombardero M, Duquesnoy R, Fung J, Saphiro R, Jordan M, Vivas C, Scantlebury V, and Demetris A.: Biopsy of marginal donor kidneys: Correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation* 2000;7:1352-1357
8. Remuzzi G, Grinyó, Ruggenti P, Beatini M, Cole EH, Milford EI, Brenner BM, and The Double Kidney Transplant Group.: Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2591-2598
9. Kappel B, Olsen S.: Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex. A quantitative study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1980;387(3):271-277
10. Muruve NA, Steinbecker KM, Luger AM.: Are wedge biopsies of cadaveric kidneys obtained at procurement reliable? *Transplantation* 2000;69(11):2384-8
11. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Mar;12(3):589-97
12. Pokorna E, Vitko S, Chadimova M, Schuck O, Ekberg H. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 2000; 69: 36-43
13. Chan KW, Leung CY, Chan CW.: Age-related glomerular sclerosis: baseline values in Hong Kong. *Pathology.* 1990 Oct;22(4):177-180.
14. Kaplan C, Pasternack B, Shah H, Gallo G.: Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol.* 1975 Aug;80(2):227-34.
15. Anderson S, Brenner BM.: Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 1986;80:435-42
16. Lu AD, Desai D, Myers BD, Dafoe DC, Alfrey EJ. Severe glomerular sclerosis is not associated with poor outcome after kidney transplantation. *Am J Surg* 2000; 180(6):470-4
17. Sola R, Guirado L, Lopez Navidad A, Caballero F, Agraz I, Diaz M, Paredes D, Rodriguez S, Vizcarra D. Renal transplantation with limit donors: to what should the good results obtained be attributed? *Transplantation* 1998 Nov 15;66(9):1159-63
18. Dietl KH, Wolters H, Marschall B, Senninger N, Heidenreich S. Cadaveric "two-in-one" kidney transplantation from marginal donors: experience of 26 cases after 3 years. *Transplantation* 2000 Sep 15;70(5):790-794
19. Jerius JT, Taylor RJ, Murillo D, Leone JP.: Double renal transplants from marginal donors: 2 years results. *J Urol* 2000;163:423-5
20. Karpinski J, Lajoie G, Cattran D, et al: Outcome of kidney transplantation from high risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation*, 1999;67:1162-1167
21. Smith SM, Hoy WE, Cobb L.: Low incidence of glomerulosclerosis in normal kidneys. *Arch Pathol Lab Med.* 1989 Nov;113(11):1253-5.

El paciente trasplantado renal. Principales problemas de enfermería al alta y su seguimiento en consulta.

Isabel Morgado Almenara, Carmen Varea Rodríguez.

Enfermeras de la Unidad de Trasplante Renal de adultos.

Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Introducción.

Durante la estancia del paciente en la Unidad de Trasplante Renal, los cuidados de Enfermería van encaminados a la resolución de una serie de problemas derivados de su situación clínica. El abordaje de estos problemas se inicia durante el postoperatorio inmediato, pero el corto periodo de hospitalización (entre diez y quince días) no permite la resolución definitiva de los mismos, haciendo que persistan al alta hospitalaria.

Los problemas que con mayor frecuencia se mantienen al alta son:

- 1. Deterioro de la adaptación relacionado con la modificación del estado de salud.*
- 2. Ansiedad y temor relacionado con evolución y posible rechazo del trasplante renal.*
- 3. Manejo inefectivo del régimen terapéutico relacionado con déficit de conocimientos sobre signos y síntomas de rechazo inmunológico del injerto renal.*
- 4. Manejo inefectivo del régimen terapéutico relacionado con déficit de conocimientos de autocuidados, dieta y tratamiento farmacológico.*
- 5. Riesgo de infección relacionado con déficit inmunológico inducido por medicamentos.*
- 6. Deterioro de la integridad cutánea: herida quirúrgica relacionado con déficit inmunológico y/o alteraciones del turgor o elasticidad cutánea y/o medicamentos.*

De que se resuelvan estos problemas (sobre todo los que se refieren a un correcto uso de los medicamentos y conocimientos de los signos y síntomas de alerta), depende en gran parte la viabilidad y supervivencia del injerto, de ahí la importancia de un adecuado seguimiento en consulta hasta la total resolución de los mismos.

1 - Deterioro de la adaptación relacionado con la modificación del estado de salud:

- Objetivo final*
 - A) El paciente modificará su estilo de vida en relación a su nueva situación.*

- *Objetivos específicos intermedios*
 - A) *El paciente explicará los cambios a introducir y las repercusiones de estos cambios.*
 - B) *El paciente expondrá el modo de usar los recursos disponibles.*
- *Actividades de Enfermería*
 - *Determinar conjuntamente la naturaleza, alcance y duración de los cambios sufridos, así como las repercusiones de éstos sobre su vida cotidiana*
 - *Identificar y discutir las diversas alternativas para adaptarse a los cambios e implicar al paciente en la toma de decisiones*
 - *Clarificar y destacar la responsabilidad del paciente en su propia conducta, decisiones y estilo de vida.*
 - *Animar al paciente y a la familia a formular preguntas y responderlas de forma clara.*
 - *Explicar la forma de solucionar los problemas.*

2 - Ansiedad y temor relacionado con evolución y posible rechazo del trasplante renal:

- *Objetivo final*
 - A) *El paciente manifestará una reducción del temor.*
- *Objetivos específicos intermedios*
 - A) *El paciente identificará estrategias efectivas para afrontar o expresar el temor.*
 - B) *El paciente desarrollará estrategias efectivas para reducir o eliminar la ansiedad y el temor lo máximo posible.*
- *Actividades de Enfermería*
 - *Explicar al paciente los mecanismos de producción, gravedad y pronóstico de los diferentes tipos de rechazo (hiperagudo, agudo acelerado, agudo y crónico).*
 - *Ayudar a explicar los sentimientos que experimenta.*
 - *Estimular el uso de las estrategias que han sido efectivas usadas en el pasado para afrontar la ansiedad.*
 - *Promover actividades que aumenten la sensación de bienestar del paciente.*

3 - Manejo inefectivo del régimen terapéutico relacionado con déficit de conocimientos sobre signos y síntomas de rechazo inmunológico del injerto renal:

- *Objetivo final*
 - A) *El paciente reconocerá los signos y síntomas del rechazo inmunológico del injerto.*
- *Objetivos específicos intermedios*
 - A) *El paciente enumerará los signos y síntomas del rechazo del injerto.*

B) El paciente reconocerá los factores causales o contribuyentes del rechazo.

C) El paciente planificará la forma de eliminar o reducir los factores causales

- *Actividades de Enfermería*
 - *Informar al paciente sobre cuáles son los signos y síntomas de rechazo del injerto para detectarlos precozmente.*
 - *Informar sobre la forma de solucionarlos.*
 - *Pedir al paciente una demostración de que la información recibida ha sido captada de forma adecuada.*

4 - Manejo inefectivo del régimen terapéutico relacionado con déficit de conocimientos de autocuidados, dieta y tratamiento farmacológico:

- *Objetivo final*
 - A) *El paciente demostrará una adecuada integración del plan terapéutico prescrito a su estilo de vida*
- *Objetivos específicos intermedios*
 - A) *El paciente reducirá o eliminará los factores que dificultan la buena consecución del régimen terapéutico.*
 - B) *El paciente expresará las consecuencias de no seguir el tratamiento prescrito.*
 - C) *El paciente adquirirá o aumentará las habilidades adquiridas para el autocuidado.*
- *Actividades de Enfermería*
 - *Pactar las modificaciones que se deben introducir en el estilo de vida del paciente.*
 - *Fomentar la máxima implicación del paciente y la familia.*
 - *Intentar encontrar soluciones alternativas cuando ello sea posible y necesario.*
 - *Explicar técnicas y habilidades necesarios para el autocuidado, dieta y tratamiento farmacológico.*
 - *Demostraciones prácticas por parte del paciente de que estas técnicas han sido comprendidas adecuadamente.*

5- Riesgo de infección relacionado con déficit inmunológico inducido por medicamentos:

- *Objetivo final*
 - A) *El paciente se mantendrá libre de infección en todo momento.*
- *Objetivos específicos intermedios*
 - A) *El paciente explicará los signos y síntomas de la infección.*
 - B) *El paciente especificará cómo reducir o eliminar los factores de riesgo.*
 - C) *El paciente acordará seguir las medidas prescritas y pactadas.*
- *Actividades de Enfermería*

- *Modificar en lo posible las condiciones ambientales.*
- *Favorecer una alimentación e hidratación equilibradas.*
- *Dar recomendaciones al paciente sobre cómo evitar la exposición a microorganismos por vía bucal, aérea y cutáneo - mucosa:*
 - *Higiene corporal y ambiental;*
 - *Corregir factores de riesgo;*
 - *Evitar contacto con personas portadoras de infecciones, aunque sean leves;*
 - *Eludir multitudes, sobre todo en espacios cerrados;*
 - *Buena higiene bucal.*

6- Deterioro de la integridad cutánea: herida quirúrgica relacionado con déficit inmunológico y /o alteraciones del turbor o elasticidad cutánea y/o medicamentos:

- *Objetivo final*
 - A) *El paciente recuperará la integridad cutánea.*
- *Objetivos específicos intermedios*
 - A) *El paciente modificará o eliminará los factores causales o coadyuvantes del problema.*
 - B) *El paciente curará y protegerá la piel de forma adecuada.*
- *Actividades de Enfermería*
 - *Favorecer el proceso de cicatrización mediante una correcta hidratación y alimentación.*
 - *Favorecer la circulación sanguínea evitando ropa constrictiva.*
 - *Valorar la conveniencia de explicar la forma de curar la herida quirúrgica.*
 - *Informar sobre signos y síntomas que indiquen la necesidad de consultar con un profesional de la salud.*

BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Luis Rodrigo MT; y colaboradores: Los Diagnósticos Enfermeros. Revisión crítica y guía práctica. Ed. MASSON. 2002.
- 2) Andrés J. y Fortuny C. Cuidados de Enfermería en la insuficiencia renal. Diálisis y trasplante. Ed. Norma. 1990.
- 3) Carpenito. Manual de Diagnósticos de Enfermería. Ed. Interamericana. Mac Graw - Hill. 1995.
- 4) Marcia H. Educación sanitaria del paciente y familia. Barcelona. Ed. Doyma. 1988.
- 5) Marriner - Tomey. Modelos y teorías en Enfermería. Mosby / Doyma. 1994.

Disfunción eréctil en el paciente trasplantado

Natalio Cruz Navarro, Francisco Torrubia Romero, José Leal Arenas y Pedro Montañés Medina

Unidad de Andrología. Servicio Urología.

Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

La disfunción eréctil (DE) se define como la "Incapacidad persistente o repetida de un varón para alcanzar y/o mantener una erección suficiente para la actividad sexual" (1st International Consultation on Erectile Dysfunction, Paris, Jul.1999). En los últimos años ha crecido el número de consultas por este motivo y el interés por su estudio desde las diferentes especialidades que manejan a diario a estos pacientes.

A medida que van apareciendo nuevos fármacos eficaces para su tratamiento, y que se estandarizan y simplifican los métodos diagnósticos, se va cambiando la filosofía con la que el médico se enfrenta al problema. Así, desde la última revisión que realizamos en un número anterior de esta publicación, podemos encontrar algunos avances relevantes en el campo terapéutico que señalaremos más adelante, y ciertos cambios en la actitud de todos los profesionales que contactan con los trasplantados, que tratan su DE con naturalidad y desenvoltura.

Epidemiología

La DE es un problema muy prevalente en los trasplantados. La inclusión en lista de espera pretrasplante de varones de edad más elevada y patologías límite, el aumento de su supervivencia postrasplante y su mejor calidad de vida explican en cierta medida esta alta frecuencia.

La prevalencia media de DE en distintos trabajos consultados oscila entre un 22 y 55,7% de pacientes para el trasplante renal (TR), que es el más estudiado (1,2,3,...). No hay datos de prevalencia publicados ni para los trasplantes cardíacos (TC) ni para los de hígado (TH) u otros órganos, pero la impresión general, a la luz de los comentarios de los diferentes autores (4,5,6,7) y por nuestra experiencia, es muy superior a la de la población general. No en vano en estos pacientes se añaden los factores derivados del propio trasplante a los graves factores de riesgo propios de su enfermedad de base.

En general son series cortas las de trasplantados cardíacos a los que se entrevista sobre sus dificultades sexuales (36 a 60 enfermos), lo que impide sacar conclusiones de prevalencia. Los pacientes con cardiopatía terminal suelen tener importantes trastornos sexuales y muy deteriorada función eréctil. Sin embargo, coinciden los dos autores que se pronuncian al respecto (4,8) en que, incluso si no mejoró la función eréctil tras el trasplante, hay una mejora significativa de las relaciones sexuales, en especial por un incremento en la libido que se acompaña de la inmensa sensación de bienestar. Además y curiosamente, el grupo de Basile y cols. encuentra un incremento estadísticamente significativo en las puntuaciones de deseo

sexual y libido en los pacientes trasplantados cardíacos tratados con calcio-antagonistas (4).

Un estudio prospectivo español sobre 50 trasplantados renales, desarrollado con cuestionario de función sexual y determinaciones analíticas hormonales, también incide sobre la importante mejoría de la libido (y algo más discreta mejoría de la erección) tras el trasplante. El deseo sexual fue calificado como bueno por el 70% de los encuestados (9).

Etiopatogenia

La etiopatogenia de la DE en los trasplantados tiene origen multifactorial. Los factores de riesgo de su producción se pueden agrupar en dos grandes apartados:

1º. Por un lado los efectos de la enfermedad de base: la uremia y las etapas en diálisis en el TR, la hepatopatía en muchas ocasiones asociada a etilismo en el TH, la cardiopatía terminal en el TC, la diabetes en el de páncreas, etc.

2º. Por otro, los derivados del propio trasplante, en especial por la medicación empleada.

En cualquier caso, todos los diferentes factores implicados pueden clasificarse también según su mecanismo etiopatogénico. Por orden de importancia estos mecanismos son los siguientes:

I.- Hipoxemia:

La hipoxemia es, posiblemente, una de las más evidentes responsables directas de la DE. Hay una relación estrecha entre la oxigenación del músculo liso cavernoso y la capacidad eréctil que es medida por el Oxido Nítrico. La hipoxia en los pacientes trasplantados puede tener un doble origen: sistémico (pulmonar, hematológica, vascular, etc.), o más local

La Hipoxemia Pulmonar viene determinada en estos enfermos por dos circunstancias: la tendencia a la hipoventilación por dolor y los sucesivos microembolismos pulmonares: sufridos tanto a lo largo de su etapa en hemodiálisis en el TR (10,11), como en durante el implante y el postoperatorio en los demás trasplantes, etc.

La Hipoxemia Hematológica resulta etiopatogénicamente más compleja. Está relacionada fundamentalmente con la anemia, que puede a su vez ser secundaria a múltiples factores (toxicidad medular, hemólisis, hiperesplenismo, pérdidas en tubo digestivo o en el dializador en los que requieren diálisis, trastornos de la coagulación por la hepatopatía, etc.).

La Hipoxemia de origen Hemodinámico o Vascular puede considerarse como una de las más importantes causas de DE en estos varones. Sabemos que las anormalidades cardiovasculares sistémicas aparecen en forma de una arteriosclerosis acelerada, tanto en los pacientes en diálisis como en los hepatópatas y, por supuesto, en los cardiópatas.

El estudio histológico de secciones de arteria hipogástrica en pacientes urémicos evidencia un engrosamiento de la íntima fibroelástica, con calcificación de las láminas elásticas interna y media, y disrupción de la elástica externa. Todas estas alteraciones vasculares se relacionan con la Hipertensión arterial (HTA). En general, parecen evolucionar con independencia de otros factores de riesgo de arteriosclerosis de tipo sistémico.

En general, la hipoxia ejerce una influencia negativa sobre el funcionamiento del músculo liso peneano que está condicionada por una serie de mecanismos bastantes conocidos: Por un lado se disminuye la síntesis de Oxido Nítrico, mediador fundamental en la relajación del

músculo liso cavernoso (12). Por otro se ha descrito un incremento de los factores contráctiles del endotelio cavernoso (13). Por último, la hipoxia es capaz de alterar la capacidad eréctil de estos pacientes induciendo cambios estructurales en algunos de los componentes del tejido eréctil, como el colágeno y la elastina, que disminuyen su compliance.

Podemos decir en cualquier caso sin miedo a equivocarnos que el déficit de oxigenación del cuerpo cavernoso es la causa más frecuente de DE tras el trasplante (11,14,15) y uno de los marcadores clínicos más correlacionados es la HTA.

II.- Disminución de compliance del tejido eréctil:

La matriz extracelular del tejido eréctil sufre cambios con el envejecimiento, como la disminución de solubilidad y digestibilidad, o el aumento de la desnaturalización, que afectan fundamentalmente a los tejidos ricos en colágeno. En los pacientes en diálisis, como en los ancianos, los diabéticos y los arterioscleróticos, se ha demostrado en estos tejidos un acumulo importante de una proteína llamada Pentosidina. Un producto final de la glicosidación que hace al colágeno menos elástico y más rígido. Su concentración en la túnica albugínea y en el tejido eréctil condicionará una DE que perdura hasta el periodo postrasplante de riñón-páncreas (16).

III.- Endocrinopatías:

Las insuficiencias renal y hepática causan alteraciones en la regulación hipotálamo-hipofisaria (HT-H) y de las glándulas tiroidea, adrenal y gonadal que se expresan de forma variable tras el trasplante. El adulto desarrolla un Hipogonadismo que se manifiesta con ginecomastia, atrofia testicular, esterilidad, pérdida de masas muscular y ósea, y, lógicamente, impotencia.

A.- La mayoría de los autores coinciden en señalar un descenso de los niveles de testosterona total y libre, tanto en los pacientes urémicos como en los hepatópatas. En el paciente en diálisis cae la producción de testosterona y aumenta su aclaramiento metabólico, manteniendo normales los niveles de su proteína plasmática de transporte (SHBG). Se ha demostrado una resistencia a las gonadotropinas secundaria a la uremia.

B.- Generalmente se aprecia en los pacientes urémicos una disfunción del eje HT-H. Disfunción que no se normaliza completamente tras el trasplante. Después del TR los niveles de testosterona se restablecen o quedan muy discretamente bajos (17). La FSH progresivamente se eleva hasta el restablecimiento de la espermiogénesis y luego se normaliza o cae ligeramente (18). En cuanto a la LH, suele mantenerse algo elevada hasta dos años después del TR a pesar de la normalización de los niveles de testosterona, lo que sugiere un daño celular más permanente (19).

Burgos y cols. encuentran en su estudio unos niveles más bajos de FSH y estradiol en los pacientes con pauta de inmunosupresión con Ciclosporina-Prednisona, con independencia de la función del injerto. Y una relación directa entre las dosis de ciclosporina y los niveles plasmáticos de testosterona total (9).

C.- La Hiperprolactinemia también puede ser causa de impotencia. Se observa en la insuficiencia renal por un incremento de su secreción hipofisaria (más de 3 veces lo normal), así como por una anomalía en su regulación, pero que suele corregirse con

el TR (20). En los otros trasplantes la hiperprolactinemia suele ser secundaria a fármacos como veremos más adelante.

D.- *Diabetes: los trastornos derivados de la diabetes (neuropatía, vasculopatía, etc.) juegan un papel fundamental en la etiología de la DE. Ya sean las que se desarrollan tras el trasplante como consecuencia del tratamiento esteroideo, como la diabetes primaria que se descompensan.*

E.- *Se ha descrito una mayor incidencia en estos enfermos de otras alteraciones con entidad fisiopatológica demostrada en la DE, como Hipercolesterolemia, Hiper e Hipotiroidismo, etc. Las hipercolesterolemias, lógicamente, son especialmente patentes en los trasplantados cardiacos, precisando tratamiento en algún momento de la evolución postrasplante.*

IV.- Farmacológicos y tóxicos:

Hasta un 25% de las impotencias de la población general se pueden considerar secundarias a algún fármaco. En el trasplantado el empleo combinado de diferentes drogas hace que sus efectos se superpongan y la identificación del principal responsable no es fácil. Los mecanismos etiopatogénicos son muy variados. Unos actúan elevando la prolactina, como Metoclopramida, Ciclosporina, Cimetidina, Ranitidina, etc. Otros disminuyendo la testosterona, como los Corticoides, Espironolactona, Digoxina o Ketoconazol. Los antihipertensivos pueden actuar por doble mecanismo, central y/o periférico, sobre la vascularización cavernosa. Beta-bloqueantes (Propranolol, Atenolol), Bloqueantes alfa-adrenérgicos, simpaticolíticos (Alfametildopa, Reserpina, Guanetidina, Clonidina) y Vasodilatadores (Hidralazina) han sido los más directamente implicados en las disfunciones eréctiles. Existen discrepancias en cuanto a la acción de los Antagonistas del calcio y los diuréticos tiacídicos sobre la potencia sexual. Los Inhibidores de la ECA (Captopril y Enalapril) parecen afectarla algo menos. Sin embargo, la impresión clínica más extendida es que todos estos fármacos deterioran en mayor o menor medida las erecciones de estos varones.

Otros fármacos implicados pueden ser los Psicotropos, necesarios en algunas fases del postoperatorio y que actúan por diferentes mecanismos (anticolinérgicos, simpaticolítico, antidopaminérgico, hiperprolactinérmico, inhibidor de síntesis de testosterona y depresor a nivel central); los hipolipemiantes, que parecen interferir el metabolismo de los andrógenos; etc. No vamos a detenernos aquí a analizar los posibles mecanismos de acción de factores tóxicos conocidos como el tabaco, el alcohol y otras drogas.

V.- Neurológicos:

Puede causar una DE cualquier interferencia de los impulsos aferentes (táctiles, visuales, olfatorias), de iniciación o facilitación de la respuesta sexual (corticales, talámicas, rincefálicas), efectoras espinales o periféricas autonómicas y de transmisión somática. En los trasplantados la causa neurológica más frecuente de DE es una polineuropatía periférica.

VI.- Psicológicos:

Los factores psicológicos que pueden causar una DE tras el trasplante son múltiples. Para no extendernos en su análisis detallado sólo enumeraremos a continuación algunos de los más

importantes, agrupados según deriven de:

A.- *La adaptación al órgano del paciente, su pareja y familiares: afectación del estado general, sensación de riesgo de muerte o de complicaciones, dependencia permanente de Centro hospitalario, periodos de hospitalización prolongada, imagen corporal, sobre-protección, inseguridad...*

B.- *Circunstancias sociales o laborales: sólo el 30% conserva el empleo, sólo el 15-20% de los que trabajan gozan de condiciones especiales, el 50-55% son considerados pensionistas, pérdida de poder adquisitivo, identificación social de virilidad con trabajo y posición.*

C.- *Patología psiquiátrica en los trasplantados: momentos depresivos, depresiones mayores (DSM III) hasta en el 22% de varones, reacciones adversas a fármacos, hospitalismo y yatrogenia*

Diagnóstico

En el diagnóstico de la DE en el trasplantado tendremos tres consideraciones fundamentales: su etiopatogenia multifactorial, la especial idiosincrasia de estos pacientes (su particularísima relación con el hospital, su vulnerabilidad frente a infecciones o complicaciones y su personalidad como enfermos crónicos), y las alternativas terapéuticas reales a su/nuestro alcance.

El objetivo de la evaluación es, aquí más que nunca, obtener el diagnóstico del factor etiopatogénico principal y el plan de tratamiento más adecuado con el menor número de consultas posibles (una ó dos y siempre extrahospitalarias). La utilidad de algunas pruebas diagnósticas en la DE (eco-doppler, cavernosometría, rigidometría, arteriografía, potenciales evocados, etc.) es controvertida. Su empleo depende de la disponibilidad del centro en cuanto a instrumental, tiempo y personal. Se reservan para casos resistentes a tratamiento médico y, sobre todo, en los que se plantea tratamiento quirúrgico (revascularización microquirúrgica o implante de prótesis).

Tratamiento

Para la elección del tratamiento, llegado a este punto, se suelen comentar con el paciente y su pareja todas las opciones terapéuticas actualmente disponibles para el tratamiento de la DE, junto con sus tasas de éxito y sus complicaciones. Podemos hablar, básicamente, de tres "escalones" de tratamiento:

1º.- Tratamiento no invasivo:

El primero es de tipo no invasivo, en el que podemos incluir, por un lado a la Psicoterapia, y por otro a las siguientes tres vías:

- *la modificación de hábitos tóxicos, factores relacionados y medicamentos perjudiciales;*
- *la terapia hormonal (tan sólo indicada en un escaso 5 % de los casos), y*
- *la administración de fármacos orales.*

Dispusimos durante años de algunos fármacos orales (yohimbina, trazodona, apomorfina,...) de eficacia dudosamente demostrada y resultados muy contradictorios, tanto en la experiencia clínica como en la publicada. Sin embargo, en este contexto, la aparición en 1998 de Sildenafil y en el pasado año de otros nuevos medicamentos (Tadalafil y Vardenafil) han cambiado los esquemas de tratamiento, dando mucho mayor protagonismo a este primer escalón de tratamiento.

Sildenafil

Es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosin monofosfato cíclico (GMPc), responsable de la degradación del GMPc en el cuerpo cavernoso. Cuando como consecuencia de una estimulación sexual se activa la vía del NO /GMPc la inhibición de la PDE5 por sildenafil produce un aumento de los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso que incrementa y prolonga la erección (21,22). En el TR ha demostrado una eficacia del 60 % en ensayos clínicos y una gran seguridad (23). Se metaboliza predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (principalmente) y CYP2C9. Los inhibidores de CYP3A4, entre los que se encuentran la ciclosporina y el ketoconazol por ejemplo, disminuyen el aclaramiento de sildenafil, pero no se ha observado un aumento de efectos secundarios. No se aconseja su administración con Ritonavir (inhibidor de la proteasa), con el que emplearemos una dosis máxima de 25 mg en intervalos de 48h.

Ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, estando contraindicada la administración concomitante de sildenafil con los dadores de óxido nítrico (tales como nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas. No se deben utilizar fármacos para el tratamiento de la DE, incluyendo Viagra, en trasplantados en los que la actividad sexual esté desaconsejada (por ejemplo: disfunciones cardiovasculares graves tales como angina inestable o insuficiencia cardíaca grave). Es en definitiva efectivo, fácil de usar y seguro. Puede utilizarse a demanda y está libre de efectos secundarios serios (24,25).

En estos años se han publicado diferentes artículos en los que se refuerza la idea de eficacia y seguridad de este fármaco en la práctica clínica. Espinosa y cols. hablan de un 50% de eficacia en el tratamiento de la DE en los trasplantados renales (26). El grupo de Barrou obtiene un 66% de mejoría en las erecciones, sin efectos adversos sobre la función del injerto y sin interacciones con los fármacos inmunosupresores (27).

Hemos aprendido que más de la mitad de los trasplantados (53%) precisará para obtener una respuesta satisfactoria una dosis de 100 mg de Sildenafil, y menos del 5% responden a 25 mg. Por tanto son igualmente razonables las dos posturas: iniciar la primera toma con 100 y probar en alguna de las tomas una dosis de 50, o iniciar con 50 y escalar a 100 en caso de falta de respuesta.

Su eficacia parece independiente de la función renal. No hay un efecto significativo sobre el Sildenafil de la función renal, siendo similares sus niveles plasmáticos con diferentes grados de aclaramiento de creatinina (27).

Como se mencionó arriba, la vía metabólica de los Inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina y Tacrolimus) es principalmente hepática a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Existen numerosas interacciones farmacológicas con determinados fármacos: los inductores del citocromo (rifampicina, fenitoina, fenobarbital,...) aumentan el metabolismo hepático de ciclosporina y tacrolimus y disminuyen sus niveles plasmáticos. Por el

contrario, los inhibidores del P4503A4 (ketoconazol, itraconazol, verapamil, diltiazem, eritromicina,...) hacen aumentar los niveles plasmáticos.

Sildenafil, además de compartir esta vía metabólica del P4503A4, es un inhibidor débil de estas isoenzimas. Sin embargo, en un estudio español se ha demostrado tras una estrecha monitorización que los niveles de inhibidores de calcineurina no se modifican ni con 50 ni con 100 mg de sildenafil tomados como máximo una vez al día (28).

En un estudio realizado por Christ y cols. se observó una interacción farmacocinética con tacrolimus tanto de sildenafil como de su metabolito activo UK103,320. Con un incremento de la Cmax, del área bajo la curva y de la vida media de ambos; sin modificaciones en el tacrolimus (29). Estos hallazgos podrían traducirse en la práctica clínica en un efecto del Sildenafil algo más prolongado, pero sin que se hayan apreciado más efectos adversos.

Sildenafil se ha mostrado eficaz en diferentes tipos trasplantados (hepáticos, cardíacos, ...). Lo empleamos con seguridad en la práctica clínica diaria. Sus efectos hemodinámicos se han estudiado tanto en hombres sanos como en pacientes con enfermedad cardiovascular y en tratamiento antihipertensivo. Y tenemos constancia de su buena tolerabilidad en pacientes hipertensos, con coronariopatía y tratamiento con vasodilatadores.

Se ha comprobado que en los pacientes trasplantados cardíacos, que frecuentemente sufren una HTA refractaria a tratamiento, y cuyo corazón está denervado, sildenafil es bien tolerado. Curiosamente, induce en ellos una elevación de la presión sistólica aórtica y braquial y una mejoría en la función endotelial. Hace disminuir el stress sistólico (demanda de oxígeno miocárdica en definitiva) mediante la disminución de la amplitud de la onda de presión reflejada y su retardo en su retorno al corazón (8). Ningún paciente trasplantado cardíaco ha experimentado hipotensión con el uso concomitante de sildenafil e hipotensores.

Tadalafilo

Es otro inhibidor de fosfodiesterasa (PD5), aunque con dos particularidades muy interesantes: su mayor selectividad y una vida media más prolongada que sildenafil. Se han descrito 11 subtipos de fosfodiesterasas y este fármaco, por poner un ejemplo, es más de 700 veces más selectivo que sildenafil frente a la PD6, una enzima que se encuentra en la retina y cuya inhibición era la responsable de la alteración de la visión de los colores que experimentaba un pequeño porcentaje de los pacientes consumidores de sildenafil. En la tabla I podemos apreciar una comparativa entre la selectividad de los tres fármacos por algunas de las diferentes fosfodiesterasas (30,31).

Las características farmacocinéticas de este fármaco le confieren otras cualidades realmente atractivas. Así, su vida media de unas 17,5 horas permite una prolongación de su efecto terapéutico sin afectar a la duración de los efectos adversos. Se ha mostrado eficaz en un 50% de los pacientes a los 30 minutos de la administración y en un 60% a las 36 horas, con un largo periodo de respuesta que va desde los 20 minutos de la toma hasta casi las 48 horas de esta.

Por otro lado, su eficacia no se altera por la ingesta de alimentos o de moderadas dosis de alcohol, tiene un bajo aclaramiento hepático y se muestra igualmente eficaz en pacientes con insuficiencia hepática o renal, no precisando ajuste de dosis.

No hay aún publicaciones que respalden estos hallazgos en poblaciones de trasplantados,

pero tanto los ensayos clínicos realizados como su empleo en la población general y nuestra propia experiencia en la consulta (incluso en pacientes trasplantados), permiten ser muy optimistas con respecto a este fármaco. Solemos prescribirlo en dosis de 20 mg, para administración "a demanda", aunque también hay disponible una presentación de 10 mg (32,33).

Sus efectos adversos más frecuentes son similares a sildenafil (cefalea, mialgia, dispepsia, dolor de espalda,...), con excepción de la alteración de la visión de los colores por la razón expresada anteriormente, y con similares frecuencias que para sildenafil (34,35).

Vardenafilo

es otro inhibidor de PDE5. Al igual que tadalafil, resulta ser más selectivo que sildenafil en su función inhibitoria, actuando igual frente a PDE5, pero mucho menos frente a los demás subtipos de fosfodiesterasas.

Su potencia farmacológica es superior a los demás inhibidores, logrando una inhibición de la PDE5 con mínimas concentraciones plasmáticas de fármaco (menor IC50). Sin embargo, no podemos inferir que su potencia clínica sea superior por esto. En la práctica se muestra muy eficaz como tratamiento de la DE (36).

Su Tmax. es algo más corta que la del sildenafil y la del tadalafil, lo que parece conferirle cierta rapidez en su acción. Tiene una respuesta rápida (menor de 30 minutos) y muy escasos efectos adversos.

El 95% del compuesto se une a proteínas plasmáticas (especialmente albúmina), se excreta por heces en el 92% y se metaboliza por la misma vía que sildenafil.

Se ha mostrado eficaz en ensayos clínicos en diabéticos, hipertensos, prostatectomizados, cardiopatas isquémicos, ancianos, etc. (37,38) y sus efectos adversos son similares a los anteriores: cefalea, sofocos, rinitis, dispepsia,...

2°.- Tratamiento semi-invasivo:

Es el segundo escalón de tratamiento. En el empleamos fármacos vasoactivos intracavernosos. Era considerado hasta hace unos años el tratamiento de elección. Tras unas sesiones de adiestramiento en la consulta de Andrología, el paciente se autoinyecta Prostaglandina E1 en el cuerpo cavernoso para provocar una erección que le permita la relación sexual. Cuando fracasa la Prostaglandina E1 recomendamos la asociación de varios fármacos intracavernosos (papaverina,...). Actualmente son una alternativa al tratamiento oral en caso de resistencia, intolerancia o dificultades económicas del paciente; ya que, a diferencia de los medicamentos orales, si son dispensables con cargo al Sistema Público de Salud. Hay algunas muestras en la literatura de su eficacia en trasplantados cardiacos (39).

3°.- Tratamiento invasivo:

El tercer escalón es el quirúrgico, que incluye en algunos muy seleccionados casos la revascularización de la circulación del pene y, en la mayoría, en la implantación de prótesis de pene. Prótesis que, por su agresividad, carácter irreversible y elevado coste se reservan para

aquellos casos resistentes a todo tipo de tratamiento previo. Las prótesis de pene son dispositivos biocompatibles, más o menos complejos que, implantados en el interior de los cuerpos cavernosos, suplantando al tejido eréctil y reproducen una erección suficiente como para penetrar. Se pueden clasificar en inactivas y activas, siendo las primeras las que no sufren ningún cambio en su volumen o rigidez y las segundas las que modifican uno o los dos parámetros. Aunque inicialmente hubo en algunos hospitales ciertas reticencias a implantar prótesis a los trasplantados, hemos tenido la oportunidad de implantar algunas en trasplantados renales con éxito en nuestro centro y estamos convencidos de que en el trasplantado sólo se deben restringir aquellas prótesis que comprometan el territorio del implante (hidráulicas de 3 componentes). Sirven para las demás prácticamente los mismos criterios de indicación que en la población general como apreciamos en algunos casos publicados (40).

Tabla 1.- Selectividad relativa de los inhibidores de PDE5

Selectividad relativa de los inhibidores PDE5

	Ratio		
	Sildenafil*	Vardenafil*	Tadalafilo (ICM)
PDE1	60	257	>10,000
PDE2	>10,000	>10,000	>10,000
PDE3	2600	3600	>10,000
PDE4	1800	5700	>10,000
PDE5	1	1	1
PDE6	7.4	15.7	780

*Sáenz de Tejada I et al. EAU 2001.

BIBLIOGRAFIA.

- Cummings JM, Boullier JA, Browne BJ, Bose K, Emovon O. Male sexual dysfunction in renal transplant recipients: comparison to men awaiting transplant. *Transplant Proc.* 2003 Mar; 35(2): 864-5.
- Aulakh BS, Singh SK, Khanna S, Kaura R, Goyal S. Erectile dysfunction in uremic patients and the effect of renal transplantation-our experience. *Transplant Proc.* 2003 Feb; 35(1): 315
- Malavaud B, Rostaing L, Rischmann P, Sarramon JP, Durand D. High prevalence of erectile dysfunction after renal transplantation. *Transplantation.* 2000 May 27; 69(10): 2121-4.
- Basile A, Maccherini M, Diciolla F, Balistreri A, Bouklas D, Lisi G, Toscano T, Mondillo S, Biagioli B, Simeone F, Papalia U. Sexual disorders after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2001 Feb-Mar; 33(1-2):1917-9.
- Bunzel B, Wollenek G, Grundbock A, Schramek P. Heart transplantation and sexuality. A study of 62 male patients. *Herz.* 1994 Oct;19(5):294-302.
- Tabler JB, Frierson RL. Sexual concerns after heart transplantation. *J Heart Transplant.* 1990 Jul-Aug; 9(4):397-403.
- Wolpowitz A, Barnard CN. Impotence after heart transplantation. *S Afr Med J.* 1978 May 6; 53(18):693.
- Schofield RS, Edwards DG, Schuler BT, Estrada J, Aranda JM, Pauly DF, Hill JA, Aggarwal R, Nichols WW. Vascular effects of sildenafil in hypertensive cardiac transplant recipients. *Am J Hypertens.* 2003 Oct;16(10):874-7.
- Burgos F, Pascual J, Gomez V, Orfino L, Liaño F, Ortuño J. Effect of kidney transplantation and cyclosporine treatment on male sexual performance and hormonal profile: a prospective study. *Transplant Proc.* 1997;29:227-8.
- Waltzer WC. Sexual and reproductive function in men treated with hemodialysis and renal transplantation. *J Urol* 1981;126: 713-6.
- De Broe ME, De Backer WA. Pathophysiology of hemodialysis associated hypoxemia. *Adv Nephrol* 1989; 18:297-300.
- Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, Goldstein I, Sainz de Tejada I. Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway.

- Physiological role in penile erection. *J Clin Invest* 1993;91:437.
13. Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang ZH. Endothelium-derived contracting factor. *Hypertension* 1992; 19:117.
 14. Brannen GE, Kempczinski RF, Peters TG et al. Impotence after kidney transplantation. *Urology* 1980; 15:138-46.
 15. Dillar FT, Miller BS, Sommer BG, Horchak AM, Nesbit JA. Erectile dysfunction posttransplant. *Transplant Proc* 1989;21:3961-2.
 16. Hricik DE, Schulak JA, Sell DR, Fogarty JF, Monnier VM. Effects of kidney - pancreas transplantation on plasma pentosidine. *Kidney Int* 1993;43:398-403.
 17. Kassamann K, Arsan A, Sharer K, Broyer M. Fonction gonadique et activité génitale des malades transplantés rénaux de sexe masculin. *Ann Pédiatr (Paris)* 1991;38:405-6.
 18. Holdsworth SR, Kretser DM, Atkins RC. A comparison of hemodialysis and transplantation in reversing the uremic disturbance of male reproductive function. *Clin Nephrol* 1978;10:146-50.
 19. Handelsman DJ, Dong Q. Hypothalamo-pituitary gonadal axis in chronic renal failure. *Neuroendocrinology* 1993;22:145-61.
 20. Rodríguez R, Burgos FJ, Gomez V, Galbis F, Navarro J, Allona a, Orofino L. Alteraciones endocrinas y disfunción sexual en trasplante renal y hemodiálisis: estudio comparativo. *Actas Urol Esp* 1996;20:697-701.
 21. Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner LA, Price ME, Naylor AM. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J Urol.* 1998.
 22. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1996;8(2):47-52. 29.-
 23. Montorsi F, McDermott TE, Morgan R, Olsson A, Schultz A, Kirkeby HJ, Osterloh IH Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction of various etiologies. *Urology* 1999 May 53;5:1011-8.
 24. Malavaud B, Rostaing L, Tran-Van T, Tack I, Ader JL. Transient renal effects of sildenafil in male kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2001 Oct 15; 72(7): 1331-3
 25. Prieto Castro RM, Anglada Curado FJ, Regueiro Lopez JC, Leva Vallejo ME, Molina Sanchez J, Saceda Lopez JL, Requena Tapia MJ. Treatment with sildenafil citrate in renal transplant patients with erectile dysfunction. *BJU Int.* 2001 Aug; 88(3): 241-3.
 26. Espinoza R, Melchor JL, Gracida C. Sildenafil (Viagra) in kidney transplant recipients with erectile dysfunction. *Transplant Proc.* 2002 Feb; 34(1): 408-9.
 27. Barrou B, Cuzin B, Malavaud B, Petit J, Pariente JL, Buchler M, Cormier L, Benoit G, Costa P. Early experience with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Feb; 18(2): 411-7.
 28. Cofan F, Gutierrez R, Beardo P, Campistol JM, Oppenheimer F, Alcover J. Interaction between sildenafil and calcineurin inhibitors in renal transplant recipients with erectile dysfunction. *Nefrologia.* 2002;22(5):470-6.
 29. Christ B, Brockmeier D, Hauck EW, Friemann S. Interactions of sildenafil and tacrolimus in men with erectile dysfunction after kidney transplantation. *Urology.* 2001 Oct; 58(4): 589-93.
 30. Rosen RC, Kostis JB Overview of phosphodiesterase 5 inhibition in erectile dysfunction. *Am J Cardiol.* 2003 Nov 6; 92(9A): 9M-18M
 31. Kim NN. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: a biochemical and clinical correlation survey. *Int J Impot Res.* 2003 Oct; 15 Suppl 5: S13-9.
 32. Minhas S, Kalsi JS, Ralph DJ. Cialis (tadalafil): a new treatment for erectile dysfunction. *Hosp Med.* 2003 Oct; 64(10): 589-92.
 33. Pomeroy JM, Rabasseda X. Tadalafil, a further innovation in the treatment of sexual dysfunction. *Drugs Today (Barc).* 2003 Feb; 39(2): 103-13
 34. Porst H. IC351 (tadalafil, Cialis): update on clinical experience. *Int J Impot Res.* 2002 Feb; 14 Suppl 1: S57-64
 35. Meuleman EJ. Review of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Nov; 4(11): 2049-56.
 36. Martin-Morales A, Rosen RC. Effective treatment of erectile dysfunction with vardenafil. *Drugs Today (Barc).* 2003 Jan; 39(1): 51-9.
 37. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M, Padma-Nathan H. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2003 Oct; 170(4 Pt 1): 1278-83.
 38. Porst H, Young JM, Schmidt AC, Buvat J; International Vardenafil Study Group. Efficacy and tolerability of vardenafil for treatment of erectile dysfunction in patient subgroups. *Urology.* 2003 Sep; 62(3): 519-23.
 39. Livi U, Faggian G, Sorbara C, Gambino A, Calabro A, Artibani W, Bortolotti U, Pagano F. Use of prostaglandin E1 in the treatment of sexual impotence after heart transplantation: initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant.* 1993 May-Jun; 12(3): 484-6.
 40. Kabalin JN, Kessler R. Successful implantation of penile prostheses in organ transplant patients. *Urology.* 1989 Apr; 33(4): 282-4.