



Universitat de Lleida

Impacto del Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño en la Disfunción Eréctil

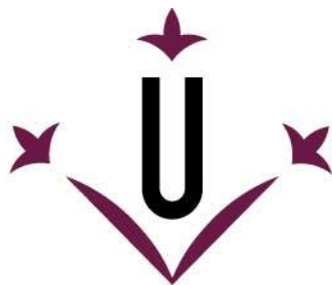
Mercè Pascual Queralt

<http://hdl.handle.net/10803/664861>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Lleida

TESI DOCTORAL

**Impacto del Síndrome de Apnea Obstructiva
del Sueño en la Disfunción Eréctil**

Mercè Pascual Queralt

Memòria presentada per optar al grau de Doctor per la Universitat de
Lleida

Programa de Doctorat en Salut

Director/a

Ferran Barbé Illa

Tutor/a

Ferran Barbé Illa

2018

Dedico esta tesis doctoral
a mis padres, Antonio y Mercè,
por inculcarme los valores de la disciplina y el trabajo;
a mi marido Pablo,
por estar a mi lado y apoyarme en mi trabajo;
y a mis hijas Irene y Clara,
que se han gestado junto con este proyecto.

Pase lo que pase, todas las mañanas vuelve a salir el sol.

Indice

- Agradecimientos	1-2
- Abreviaturas	3-4
- Resumen catalán	5
- Resumen castellano	6
- Resumen inglés	7
- Introducción	8-32
- Hipótesis	33-34
- Objetivos	35-36
- Métodos	37-46
- Resultados	47-60
- Discusión	61-72
- Conclusiones	73-74
- Anexos	75-95
- Bibliografía	96-110

Agradecimientos

Toda investigación requiere de la participación de un equipo multidisciplinario de profesionales. El momento de dar agradecimientos en un proyecto tan largo como este es siempre un trabajo arduo y con miedo de no olvidarte a nadie que me haya ayudado en este largo camino. Con esta finalidad voy a ir agradeciendo en orden cronológico a las personas que en mayor o menor medida me han ayudado a llevar a cabo este proyecto.

En primer lugar agradecer la creación de la Comissió de Recerca del Hospital Universitari Santa María por parte del Dr. Capdevila y bajo la dirección del Dr. Gerard Piñol en el 2009, momento en que yo me acababa de incorporar al Hospital y el Dr. Ricard Recasens, Jefe de Urología, me dió la posibilidad de ser miembro de esta Comisión en representación de los urólogos. En una de las reuniones mensuales organizadas por la Comisión, vino como invitado el Dr. Barbé, para dar una charla de cómo empezar investigación en un servicio y que sus proyectos den frutos y tengan continuidad. Fue en esta charla donde yo, intrépida, me acerqué al Dr. Barbé para pedirle si podía de alguna manera formar parte de su grupo de investigación. Él, sin pensarlo dos veces, me dijo que ningún problema, me dió su tarjeta de presentación y me dijo que me pusiera en contacto con él, y así lo hice, unas semanas más tarde nos reunimos y empezamos a trabajar. Me presentó a su secretaria, Maricel Arbonés, y también miembros de su equipo de investigación que se acababan de incorporar como el Dr. Manuel Sánchez de la Torre (biólogo), la Dra. Nuria Roure (psicóloga), la Dra. Cristina Esquinas (Estadística), y juntos empezamos a gestar el trabajo de la relación entre el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño y la Disfunción Eréctil, una fusión entre dos especialidades médicas, la Pneumología y la Urología, y que el Dr. Barbé desde hacía años, cuando estaba aún trabajando en Palma, tenía el “gusanillo” de investigar. Cuando ya teníamos el proyecto escrito, el Dr. Barbé me dijo una frase que me ha marcado tanto en este trabajo como en otros aspectos de la vida laboral: *“este proyecto está muy bien, pero si no tenemos dinero no lo podemos*

empezar". Por un momento se me vino el mundo encima, pero no se podía tirar la toalla, así que nos pusimos manos a la obra a pedir ayudas, concretamente a la Asociación Española de Urología (AEU), y a la Asociación Española de Pneumología (SEPAR) y en 2012, para alegría de todos, nos concedieron las dos ayudas solicitadas. También pasamos la revisión del CEIC representando este proyecto el Dr. Manel Vilá, y con todo aprobado empezamos a hacer el circuito de trabajo y la base de datos con la ayuda de la recién llegada Alicia Sánchez de la Torre, actualmente ya doctora. Una vez organizado el circuito de trabajo nos pusimos manos a la obra con la enfermera de la Unidad del Sueño, Lydia Pascual, encargada de la selección de pacientes, Alicia, secretaria encargada de citar a los pacientes, la Dra. Anunciación Cortijo, encargada de hacer la visita de Pneumología tras la consulta de Urología, la enfermera de la consulta de pneumología, y las enfermeras de la consulta de Urología (Teresita Martí y Carlota Regany) que me ayudaban a localizar a los pacientes perdidos por el hospital el día de la visita, al Dr. Pep Augustet, que me ayudó a visitar algunos pacientes en mis ausencias el día de consulta, y a Olga Mínguez, auxiliar de la Unidad del Sueño.

Una vez hecho todo el trabajo de campo tuve que completar la enorme base de datos, y ahí necesité la colaboración de personas entendidas en estadística como Anabel Castro y el Dr. Jordi de Batlle, de quienes siempre he obtenido la ayuda necesaria.

A todos ellos, a los miembros del Servicio de Urología del Hospital Univeristari Santa Maria de Lleida, a los miembros del *Group of Translational Research in Respiratory Medicine* del Hospital Universitari Arnau de Vilanova y del IRBLLEIDA, y a todas aquellas personas que me han animado a continuar en este largo camino, muchas gracias.

Abreviaturas

- ACS: Apnea central del sueño
- AVC: Accidente vascular cerebral
- CPAP: *Continuous positive airway pressure*
- DE: Disfunción eréctil
- EDS: Somnolencia diurna excesiva
- ERC: Enfermedad renal crónica
- FDA: *Food and Drug Administration*
- FSH: hormona foliculoestimulante (del inglés *follicle stimulating hormone*)
- GGT: Gamma-glutamyltransferase
- GMPc: guanosin monofosfático cíclico
- GPT: glutamyl pyruvic transaminase
- HDL: lipoproteínas de alta densidad (HDL, del inglés *High density lipoprotein*)
- HTA: Hipertensión arterial
- IAH: Índice de apnea-hipopnea
- IAM: Infarto agudo de miocardio
- IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- IIEF 15: *International Index of Erectile Function 15*
- IMC: Índice de masa corporal
- IPD5: inhibidores de la fosfodiesterasa 5
- LDL: lipoproteínas de baja densidad o LDL (del inglés *low density lipoproteins*).
- LH: hormona luteinizante (*Luteinizing hormone*)
- MHz: Megaherzios
- NO: Óxido nítrico
- NOS: óxido nítrico sintetasa
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*)
- PKG: protein cinasa G (PKG)

- PSG: Polisomnografía
- REM: *Rapid eye movement*
- SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
- SEAR: *The Self-esteem and Relationship*
- sHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales SHBG (del inglés *Sex Hormone Binding Globulin*)
- VAS: Vía aérea Superior

Resumen catalán

Objetius: El síndrome d'apnea obstructiva del son (SAOS) és un factor de risc de disfunció erèctil (DE) poc estudiat. En aquest estudi volem determinar la prevalença de DE en pacients diagnosticats de SAOS de novo, descriure les seves principals característiques i determinar l'efecte del tractament amb CPAP sobre la funció erèctil.

Mètodes: Estudi transversal per a determinar la prevalença de DE en pacients SAOS, i estudi prospectiu randomitzat controlat per evaluar els efectes del tractament amb CPAP durant 3 mesos en la funció sexual, satisfacció sexual, esfera psicològica i perfils bioquímics i hormonals. S'han inclòs pacients varons diagnosticats de novo de SAOS moderat/sever (Índex d'apnea-hipopnea (IAH) >20), de 18-70 anys d'edat, que van acudir a la nostra Unitat del Son entre 2013-2016. Es van reclutar un total de 150 pacients (75 randomitzats com DE). Es va definir DE un valor < 25 en el *International Index of Erectile Function* IIEF15. Els resultats van ser analitzats amb el test de Wilcoxon.

Resultats: La prevalença de DE fou del 51%. Els pacients amb DE eren de major edat ($p<0.001$), tenien un major índex cintura/cadera ($p<0.001$), estaven més plurimedcats ($p<0.001$) i tenien uns majors nivells de glucosa ($p=0.024$) que els pacients sense DE. Als pacients amb DE, després de rebre 3 mesos de tractament amb CPAP, es va trobar una millora en la funció erèctil ($p=0.002$), satisfacció en general ($p=0.035$) i satisfacció sexual ($p=0.003$). El tractament amb CPAP no va tenir cap repercussió en el perfil psicològic, hormonal ni bioquímic.

Conclusions: Aquest estudi confirma la relació existent entre SAOS i DE, demostrant un infradiagnòstic de DE entre els pacients SAOS. En aquest estudi es determina que la CPAP millora la funció erèctil, la satisfacció sexual i la satisfacció en general dels pacients SAOS amb DE.

Paraules clau: CPAP (*Continuous positive airway pressure*), disfunció erèctil, SAOS (Síndrome d'Apnea Obstructiva del Son).

Resumen castellano

Objetivos: El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un factor de riesgo de disfunción eréctil (DE) poco estudiado. En el presente estudio queremos determinar la prevalencia de DE en pacientes diagnosticados de SAOS de novo, describir sus principales características y determinar el efecto del tratamiento con CPAP sobre la función eréctil.

Métodos: Estudio transversal para determinar la prevalencia de DE en pacientes SAOS, y estudio prospectivo randomizado controlado para evaluar los efectos del tratamiento con CPAP durante 3 meses en la función sexual, satisfacción sexual, esfera psicológica y perfiles bioquímicos y hormonales. Se incluyeron pacientes varones diagnosticados de novo de SAOS moderado/severo (Índice de apnea-hipopnea (IAH) >20), de 18-70 años de edad, que acudieron a nuestra Unidad del Sueño entre 2013-2016. Se reclutaron un total de 150 pacientes (75 randomizados como DE). Se definió DE un valor < 25 en el *International Index of Erectile Function* (IIEF15). Los resultados fueron analizados con el test de Wilcoxon.

Resultados: La prevalencia de DE fue del 51%. Los pacientes con DE eran de mayor edad ($p<0.001$), tenían un mayor índice cintura/cadera ($p<0.001$), estaban más plurimedcados ($p<0.001$) y tenían unos mayores niveles de glucosa ($p=0.024$) que los pacientes sin DE. A los pacientes con DE, tras recibir 3 meses de tratamiento con CPAP se encontró mejoría en la función eréctil ($p=0.002$), satisfacción en general ($p=0.035$) y satisfacción sexual ($p=0.003$). El tratamiento con CPAP no tuvo ninguna repercusión en el perfil psicológico, hormonal ni bioquímico.

Conclusiones: Este estudio confirma la relación existente entre SAOS y DE, demostrando un infradiagnóstico de DE entre los pacientes SAOS. En este estudio se determina que la CPAP mejora la función eréctil, la satisfacción sexual y la satisfacción en general de los pacientes SAOS con DE.

Palabras clave: CPAP (*Continuous positive airway pressure*), disfunción eréctil, SAOS (Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño).

Resumen inglés

Objectives: Obstructive sleep apnea (OSA) is among the least studied risk factors for erectile dysfunction (ED). We aimed to determine ED prevalence in newly-diagnosed OSA patients, describe their main characteristics and assess continuous positive airway pressure (CPAP) effects on erectile function.

Methods: Cross-sectional study assessing ED prevalence in OSA patients and open-label parallel, prospective randomized controlled trial evaluating 3-month CPAP treatment effects on sexual function, satisfaction, and psychological, hormonal and biochemical profiles. Male patients newly diagnosed with moderate/severe OSA (apnea-hypopnea index >20 events \cdot h $^{-1}$), aged 18-70 years, attending the sleep unit of our hospital during 2013-2016 were considered. A total of 150 patients were recruited (75 randomized ED patients). ED was defined as scores <25 on International Index Erectile Function 15 test. Wilcoxon test was used.

Results: ED prevalence was 51%. Patients with ED were older ($p<0.001$), had greater waist-to-hip ratio ($p<0.001$), were more frequently undergoing pharmacological treatment ($p<0.001$) and had higher glucose levels ($p=0.024$) than non-ED patients. After 3 months of CPAP treatment in ED patients, we found an improvement in erectile function ($p=0.002$), overall satisfaction ($p=0.035$), and sexual satisfaction ($p=0.003$). CPAP treatment did not impact psychological, hormonal or biochemical profiles.

Conclusions: This study confirmed the relationship between OSA and ED, suggesting the potential usefulness of ED screening in OSA patients. This study confirms that CPAP treatment improves erectile function, sexual satisfaction and general satisfacción in SAOS patients with ED.

Key words: Continuous Positive Airway Pressure; Erectile Dysfunction; Obstructive Sleep Apnoea.

Introducción

Síndrome de apnea obstructiva del sueño

1.- Definición:

Los trastornos respiratorios del sueño son aquellos, que tal y como indica su nombre, se producen al dormir. Según la *International Classification of Sleep Disorders*, los podemos dividir en distintas categorías [1]:

- Apnea central del sueño
- Apnea obstructiva del sueño
- Hipoventilaciones relacionadas con el sueño
- Hipoxia del sueño
- Síntomas aislados (ronquido)

La **apnea central del sueño** (ACS) se caracteriza por un fallo temporal en el control de la respiración a nivel central que se traduce en una falta de respiración durante el sueño. La prevalencia de la ACS es baja en la población general representando menos de un 5% del total de pacientes que se remiten a una clínica del sueño [2].

El **síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)**, en cambio, es una enfermedad crónica mucho más frecuente. Fue descrita por primera vez en 1966 [3]. Se caracteriza por la presencia de pausas respiratorias totales (apneas) o parciales (hipopneas), debidas al colapso de la vía aérea superior durante el sueño, produciendo hipoxemia nocturna y fragmentación del sueño. Es un proceso que afecta al 2-4% de la población general y clínicamente se caracteriza por la presencia de ronquido, somnolencia diurna y deterioro de la calidad de vida [4]. Si analizamos series españolas, la prevalencia de SAOS es similar (3-3.4%) tal y como se demuestra en el estudio de Duran et.al. [5]. En un reciente estudio (*HypnoLaus study*) realizado en suiza aparecen unas cifras más altas de SAOS, llegando a cifras de SAOS moderado-severo (IAH ≥ 15) del 49.7 % en varones y del 23.4% en mujeres [6].

2.- Factores de riesgo:

Los principales factores de riesgo para desarrollar SAOS són: obesidad, edad y sexo masculino, aunque existen otros menos frecuentes.

Obesidad: Algunos estudios hablan de la existencia de un 60% de sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y un 30% de obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) en los países desarrollados [7]. La obesidad está presente en más de un 60% de los pacientes remitidos a una Unidad del Sueño, y la prevalencia de SAOS en estos pacientes obesos asciende a un 45%. A favor de esta asociación entre obesidad y SAOS existen estudios que demuestran que la pérdida de peso puede disminuir la severidad del SAOS e incluso hacerlo desaparecer en algunos pacientes. Se ha visto que la distribución de la grasa corporal mayor en la mitad superior del cuerpo, y por tanto que conlleva mayor diámetro de cuello, tiene relación con la presencia de SAOS en los pacientes obesos, por depósitos de grasa alrededor de la vía aérea superior y la musculatura parafaríngea. Además, la obesidad reduce la elasticidad de la pared torácica y aumenta la demanda corporal de oxígeno, ambos factores predisponentes a la presencia de SAOS.

Edad: La edad conlleva una serie de cambios fisiológicos, entre otros aumenta la facilidad de colapso de la vía aérea superior y por lo tanto favorece la aparición de SAOS.

Sexo masculino: Los varones presentan el doble de riesgo de padecer SAOS frente a las mujeres. Esto puede ser debido a una mayor presencia de depósitos grasos alrededor de la vía aérea superior en los hombres, y además a que estos tienen una mayor longitud de cuello. Todas estas diferencias podrían estar mediadas por mecanismos hormonales.

Otros factores de riesgo: malformaciones anatómicas, situaciones que aumentan la inflamación de las vías respiratorias (ser fumador, infecciones), enfermedad renal crónica descompensada (por acúmulo de fluidos en rostro y cuello), situaciones fisiológicas (la posición al dormir, la fase REM del sueño, raza o predisposición genética), y la relajación del músculo dilatador de la faringe (alcohol, benzodiazepinas o ictus y sus secuelas) [8].

3.- Fisiología normal del sueño:

Des del punto de vista neurofisiológico tenemos dos tipos de sueño:

- Sueño no REM (*nonrapid eye movement*)
- Sueño REM (*rapid eye movement*)

Las dos primeras fases de sueño no REM (fases 1 y 2) son superficiales y muchas veces alternan con episodios de despertar. Las dos fases más profundas de sueño no REM (fases 3 y 4) que juntas se conocen como fase de ondas de sueño lentas (*slow wave sleep: SWS*) suelen predominar durante la primera parte de la noche y luego se hacen más ligeras. A partir de mediana edad, hay menos tiempo de fases de sueño profundo y en cuanto a sueño no REM predomina la fase 1 y los despertares.

El sueño REM se produce a intervalos de 90 minutos aproximadamente. Cada noche solemos tener entre cuatro y seis ciclos de sueño REM que suelen ser más frecuentes y prolongados con el transcurso de la noche. El efecto de la edad sobre el sueño REM es más variable y suele estar preservado hasta estadios más avanzados de la vida [9].

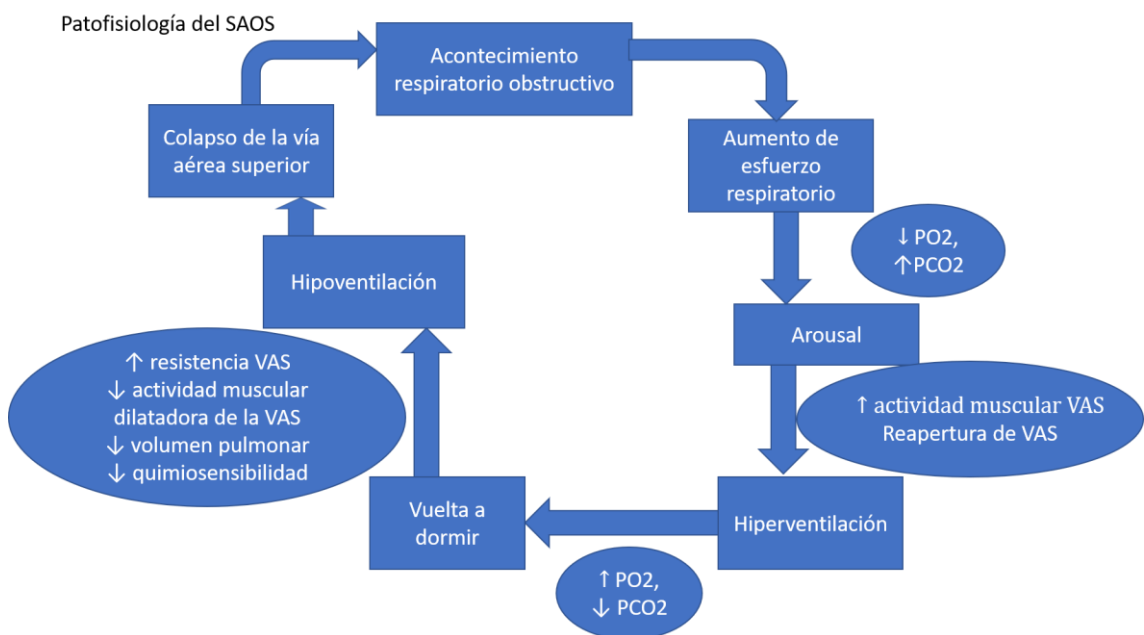


Figura 1

4.- Fisiopatología del SAOS:

El SAOS se caracteriza por la presencia de un colapso repetitivo de la vía aérea superior durante el sueño, que produce cambios ventilatorios con hipoxemia e hipercapnia intermitente. Se produce principalmente en posición supina dado que la gravedad impulsa la lengua hacia la pared posterior de la faringe. La resistencia de la vía aérea incrementa durante el colapso resultando en un aumento del esfuerzo ventilatorio, oscilación en la presión intratorácica y fragmentación del sueño (*arousal*). La activación de los músculos dilatadores durante los *arousals* favorecen la apertura de la vía aérea superior que se traduce en una restauración de la ventilación (corrección de la hipoxemia e hipercapnia) y así se inicia un nuevo ciclo de apnea (Figura 1). Todo este sistema ventilatorio está bajo control autonómico durante el sueño, e incluso en individuos sin SAOS la resistencia de la vía aérea incrementa al dormir como consecuencia de la posición corporal, la disminución del tono faríngeo y la disminución de los reflejos protectores respiratorios [8].

La fragmentación del sueño, la desaturación de oxígeno y los cambios en la presión intratorácica son los responsables de las consecuencias cardiovasculares generadas por el SAOS. Así, el estrés oxidativo, la activación simpática, la inflamación, la hipercoagulabilidad, la disfunción endotelial y las alteraciones metabólicas predisponen a los pacientes con SAOS a la arteriosclerosis y a la hipertensión arterial (HTA) [10]. (Figura 2)

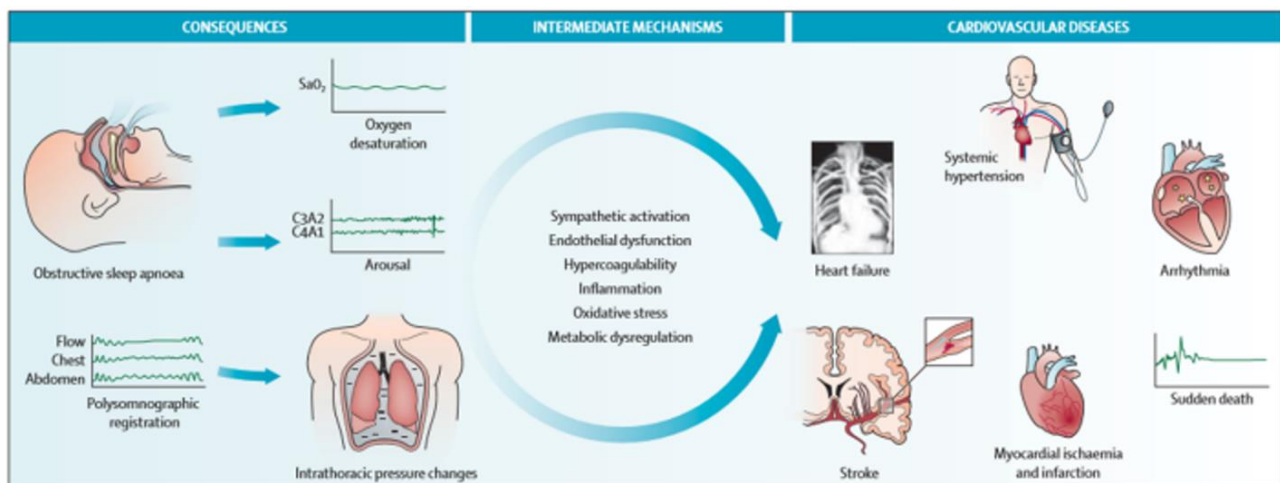


Figura 2

El SAOS, además de causar una fragmentación del sueño, produce una disminución de la fase REM. Esta disminución de la fase REM puede producir hipoxia, conduce a una disminución en las erecciones nocturnas, y esta disminución de las erecciones protectoras puede ser un factor de riesgo para la DE [11].

5.- Clínica:

El SAOS es una enfermedad infradiagnosticada ya que muchos pacientes no consultan por los síntomas que produce. Además, dentro de la Atención Primaria aún es un trastorno por el que el médico no suele preguntar de forma específica [12]. En la práctica clínica diaria existen muchos pacientes que padecen SAOS, y aunque se trate de un trastorno del sueño, a efectos prácticos se sufre durante todo el día. Para llegar a una buena sospecha diagnóstica es muy importante la sintomatología que detecta el acompañante, habitualmente pareja del paciente. Entre estos síntomas estarían: las apneas, los ronquidos, los movimientos corporales exagerados, la somnolencia y los cambios de carácter. Entre los síntomas que suele notar el propio paciente están: la somnolencia diurna excesiva, sensación de ahogo nocturno, cefalea matutina, pérdida de memoria, nicturia, disminución de la libido y sequedad orofaríngea entre otros. [13]

Ante una persona con SAOS siempre hay que preguntar por otras comorbilidades ya que está relacionada con las enfermedades cardiovasculares [10], el ictus [14] y la HTA [15]. Finalmente, también hay que informarse por su historial de accidentes de tráfico [16], otro ítem para llegar a su sospecha diagnóstica.

Ante una sospecha de SAOS debemos tener en cuenta la **exploración física** del paciente y mirar su peso y talla, para descartar obesidad; detectar posibles características de obstrucción de la vía aérea superior como son:

- Aumento del diámetro del cuello (> 43 cm en varones)
- Un índice de Mallampati de III o IV [17]. (Figura 3)

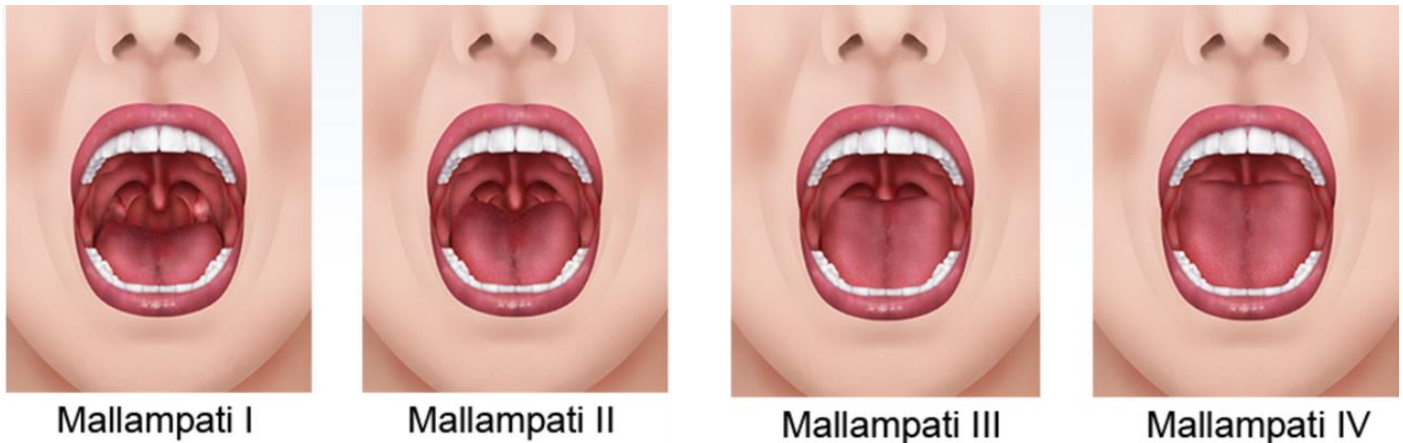


Figura 3

El índice de Mallampati es una medida para valorar la obstrucción al paso del aire tras abrir la boca. Este índice va del I al IV tal y como detallamos a continuación:

- Mallampati I: Al mirar al interior de la boca vemos la totalidad de la úvula. La vía aérea está muy abierta.
 - Mallampati II: Al mirar al interior de la boca vemos que la lengua está cubriendo parte de la úvula. La vía aérea está mayoritariamente abierta.
 - Mallampati III: Al mirar al interior de la boca vemos que la lengua cubre gran parte de la úvula pero no su totalidad. La vía aérea está mayoritariamente cerrada.
 - Mallampati IV: Al mirar al interior de la boca vemos que la lengua cubre la totalidad de la úvula. La vía aérea está muy cerrada.
- Retrognatia
 - Estrechamiento de los laterals de las adenoides
 - Macroglosia
 - Hipertrofia de adenoides
 - Aumeto o alargamiento de úvula
 - Paladar alto y cerrado
 - Obstrucción nasal (pólipos, congestión, desviación, hipertrofia de cornetes...)

Además de descartar la presencia de síndrome del párpado caído ya que se ha visto que está presente en un 85% de pacientes con SAOS [18].

6.- Diagnóstico:

La prueba diagnóstica considerada como *gold standar* para detectar el SAOS es la polisomnografía (PSG) realizada en las Unidades del Sueño, aunque existen otros métodos diagnósticos como la poligrafía respiratoria domiciliaria e incluso en algunos estudios sólo se utilizan cuestionarios clínicos.

Según el índice de apneas-hipopneas (IAH) por hora de sueño detectados en la polisomnografía, podemos clasificar a los pacientes SAOS como:

- Leve: IAH ≥ 5 y < 15
- Moderado: IAH ≥ 15 y < 30
- Severo: IAH ≥ 30

Entendemos por apnea la ausencia o reducción de al menos el 90% de la respiración de una duración mínima de 10 segundos. Y entendemos por hipopnea una reducción (30 o 50%) en el flujo respiratorio con 3 o 4% de desaturación o un despertar del sueño. [19]

Existen varios **cuestionarios** desarrollados para la detección, diagnóstico y seguimiento del SAOS:

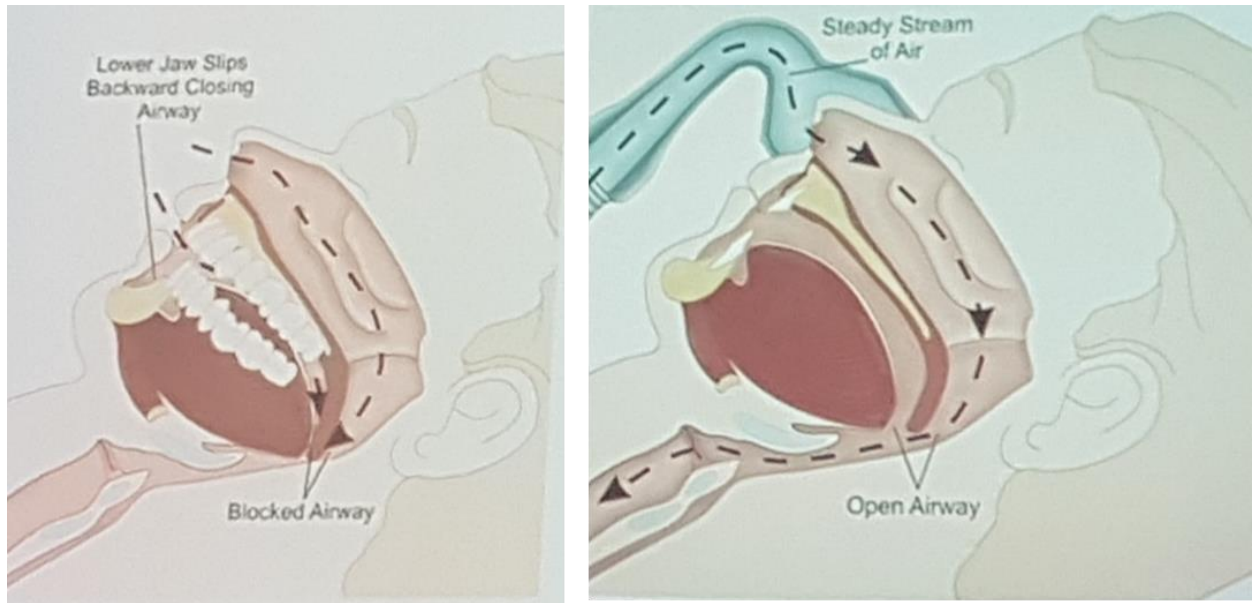
- **Cuestionario Berlin.** Pregunta al paciente sobre: presencia y frecuencia de ronquidos, somnolencia diurna o cansancio, e historia de obesidad e hipertensión. La presencia de dos de estos tres grupos de síntomas es considerado como la posibilidad de tener alto riesgo de padecer SAOS. Este cuestionario presenta un 86% de sensibilidad y un 77% de especificidad para predecir la presencia de SAOS entre los pacientes de atención primaria. [20]
- **Cuestionario STOP-Bang.** Se trata de un instrumento desarrollado por anestesistas para detectar el riesgo de SAOS en los pacientes prequirúrgicos. Consta de 4 preguntas con dos

posibles respuestas cada una: sí o no. Estas preguntas van dirigidas a las siguientes esferas: ronquidos (*snoring*), cansancio diurno (*tiredness during daytime*), apneas presenciadas (*observed apnea*) y aumento de la presión arterial (*high blood pressure*). De las palabras en inglés especificadas entre paréntesis salen las siglas STOP, y de ahí sale el nombre de este cuestionario. En el contexto preoperatorio, una puntuación ≥ 3 ha demostrado una sensibilidad del 93% para detectar SAOS moderado y del 100 % para detectar SAOS severo [21].

- **Escala de Somnolencia de Epworth.** Cuestionario que consta de 8 ítems para medir el grado de somnolencia diurna en distintas situaciones de la vida diaria cotidiana [22]. Su principal limitación es que es autoadministrado y en pacientes con poca consciencia de su problema puede que no sea muy creíble [23].

7.- Tratamiento:

El tratamiento primario del SAOS es la presión positiva continua de aire en la vía respiratoria, más conocida con las siglas inglesas CPAP (*Continuous positive airway pressure*). (Figura 4 y 5) Se trata de un dispositivo que a través de la administración continua de aire en la vía respiratoria evita que ésta se colapse durante el sueño, mejorando así la somnolencia diurna, la saturación de oxígeno, y la calidad de vida de los pacientes; también se ha visto que disminuye los accidentes de tráfico y los riesgos cardiovasculares. [24, 25]



Figuras 4 y 5

Se considera que el paciente presenta una buena adherencia al tratamiento con CPAP si lo utiliza ≥ 4 horas por noche el 70 % de los días [26]. Se ha visto que existe una relación entre el número de horas que se utiliza la CPAP y una disminución de la somnolencia, una disminución de la tensión arterial media y una mejora de la calidad de vida [27, 28].

Para conseguir un buen cumplimiento del tratamiento, es muy importante la ayuda de la pareja, tener conocimientos del funcionamiento de la CPAP y en algunos casos pertenecer a grupos de soporte de CPAP [29]. Cuando no se consigue una buena adherencia al tratamiento, se puede dar ayuda con fármacos (eszopiclona durante las dos primeras semanas de tratamiento) [30], utilización de humidificadores, llamadas de soporte, controles a corto plazo, etc. [31].

Disfunción eréctil

1.- Definición:

La disfunción eréctil se define como la incapacidad para alcanzar y mantener una erección suficiente para tener una relación sexual satisfactoria [32]. Aunque no es una enfermedad de riesgo vital, la DE afecta a la calidad de vida del paciente, y también a la calidad de la relación y la comunicación con la pareja [33]. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la DE como un problema que afecta a la salud sexual, entendiendo dicha salud sexual como un derecho humano básico [34].

La erección es un fenómeno complejo que se produce como consecuencia de la integración de diferentes procesos fisiológicos que afectan al sistema nervioso central, nervioso periférico, hormonal y vascular. Ese proceso incluye una dilatación arterial, una relajación de la musculatura lisa del pene y una activación del sistema veno-oclusivo. [35] (Figura 6) Cualquier anomalía en estos sistemas puede tener un impacto significativo sobre la capacidad de llegar a tener una erección.

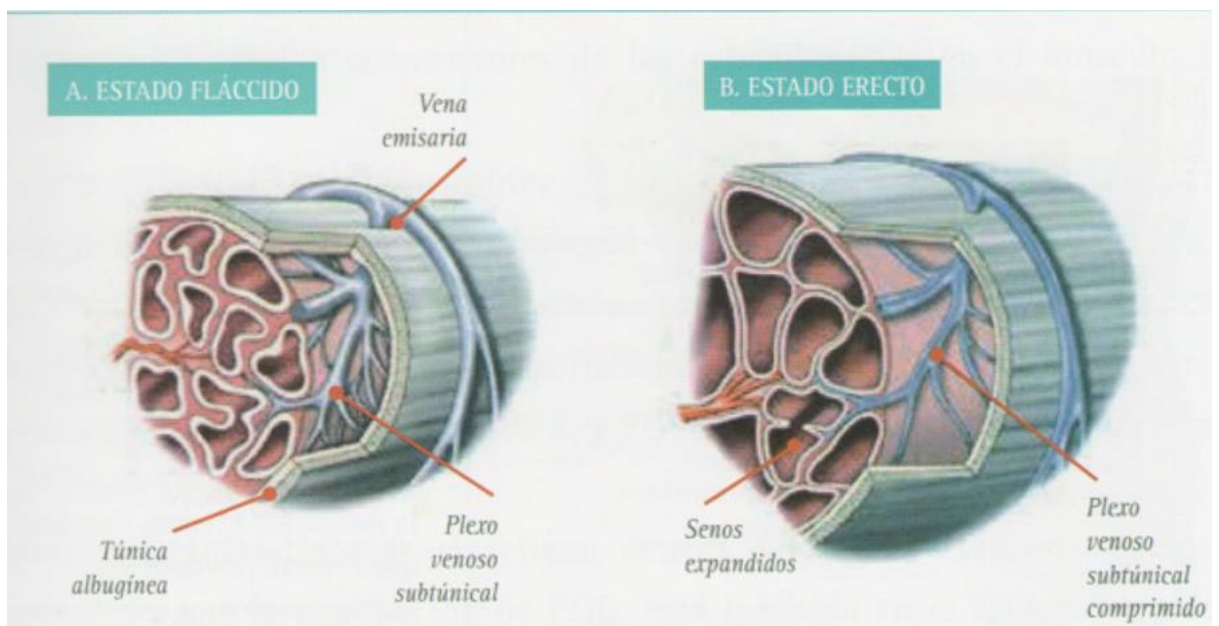


Figura 6

2.- Epidemiología:

La DE es un trastorno médico muy prevalente y se estima que afecta a más de 152 millones de varones en todo el mundo [36]. La Encuesta Nacional de Salud y Vida Social realizada en 1992 en Estados Unidos en una muestra de varones de 18-59 años, reveló que el 10% de los varones notificaron ser incapaces de alcanzar o mantener una erección. La incidencia fue máxima (21%) en el grupo de edad de 50-59 años y entre los varones pobres (14%), los que estaban divorciados (14%) o tenían una educación más limitada (13%). [37] El estudio de Envejecimiento de Varones en Massachusetts (*Massachusetts Male Aging Study (MMAS)*), una gran encuesta de observación aleatoria basada en la comunidad del área de Boston, realizada a finales de los años 80 y considerada un hito en la epidemiología de la DE, reveló que más del 50% de los varones entre 40 y 70 años tenían DE de distintos grados de intensidad, siendo una DE mínima en el 17.2% de los casos, moderada en el 25.2% de ellos, y completa en el 9.6% del total. En este estudio se consideró DE completa la incapacidad total para obtener o mantener erecciones adecuadas durante la estimulación sexual con ausencia de erecciones nocturnas [38]. En el estudio de Colonia realizado en varones de 30 a 80 años, la prevalencia de DE fue del 19.2 %, con un incremento relacionado con la edad que iba del 2.3 al 53.4% [39]. En un estudio de Sao Paulo (Brazil), la presencia de DE osciló entre 7.3 % en los varones más jóvenes (20-29 años) a un 63.25% en los varones mayores (a partir de 50 años) [40]. Finalmente, en un estudio español realizado a un total de 2476 varones no institucionalizados de edades comprendidas entre los 25 y los 70 años, aplicando el dominio de la función eréctil del cuestionario IIEF15 (*International Index of Erectile Function*), se obtuvo una prevalencia de DE del 18.9% [41].

Las diferencias entre estos estudios se pueden explicar por diferencias en la metodología, las edades, las condiciones socioeconómicas y la situación cultural de los distintos grupos estudiados.

3.- Etiología de la DE:

Aunque la edad es una causa frecuente de DE, se ha visto que distintos trastornos como el síndrome metabólico, la diabetes, la HTA, la obesidad, el tabaquismo, la insuficiencia renal crónica, el hipogonadismo, algunas enfermedades neurológicas (Parkinson, esclerosis múltiple, lesionados medulares, etc) y ciertos trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, trastornos bipolares, etc), entre otros, representan factores de riesgo importantes. En especial, la DE y la enfermedad cardiovascular comparten muchas características etiológicas y fisiopatológicas. Por eso, en la *Segunda Reunión de Consenso de Princeton* se concluyó que la DE es un signo de advertencia de enfermedad vascular silente y que un paciente con DE sin síntomas cardíacos debería considerarse como un paciente cardíaco (o vascular) hasta que se demuestre lo contrario [42]. Además, se ha observado que la incidencia de DE está aumentada en aquellos pacientes sometidos a tratamientos para cáncer de próstata, ya sean tratamientos quirúrgicos (cirugía robótica, laparoscópica o abierta), radioterapia (externa o braquiterapia) u otras alternativas como la crioterapia o el HIFU (*High intensity focused ultrasound*). Los programas de *screening* generalizado del cáncer de próstata hacen que cada vez se diagnostiquen casos en pacientes más jóvenes, por eso es muy importante elegir el tipo de actitud a seguir a posteriori, ya sea tratamiento o seguimiento activo, para evitar el sobretratamiento en dichos individuos [43, 44]. Los estudios refieren que entre un 25-75% de los pacientes experimentan DE tras cirugía por cáncer de próstata [45]. Lo que sí se ha demostrado es una mayor función eréctil en pacientes sometidos a prostatectomía radical robótica frente a la cirugía abierta, sin demostrar diferencias significativas entre la cirugía robótica y la laparoscópica [46]. También se ha demostrado un incremento de la DE tras radioterapia, aunque es difícil encontrar estudios a largo plazo que hablen de cifras exactas, pues principalmente afecta a individuos que ya tenían cierto grado de DE previamente a la radioterapia [47, 48], braquiterapia (21 % de los casos) [49], crioterapia (34.7% de los casos) [50] y HIFU (20-81.6% de los casos) [51]. Además de todos los factores de riesgo conocidos, en las Guías Europeas de Urología del 2017 se han introducido

otros trastornos que están potencialmente ligados a la disfunción sexual, como la psoriasis [52], la espondilitis anquilosante [53], el hígado graso de origen no alcohólico (es la manifestación hepática del síndrome metabólico, el cual se sabe que está claramente relacionado con la DE), encontrándose DE moderada en 27.5% de los casos y leve en el 40 % de ellos [54], y finalmente tras la biopsia de próstata transrectal, aunque parece que sus efectos pueden ser transitorios [55].

A pesar de los múltiples factores de riesgo que presenta la DE, ni las Guías Europeas ni las Guías Americanas de Urología enfatizan sobre la posible relación entre el SAOS y la DE.

Clásicamente, la DE se ha dividido en dos grandes grupos [56]:

- DE orgánica (donde pertenecerían las causas enumerada más arriba), que incluye:
 - Vasculógena
 - Neurógena
 - Anatómica
 - Endocrinológica
- DE psicógena, que incluye:
 - Generalizada
 - Falta de respuesta generalizada
 - Falta primaria de excitabilidad sexual
 - Disminución relacionada con la edad en la excitabilidad sexual
 - Inhibición generalizada
 - Trastorno crónico de la intimidad sexual
 - Situacional
 - Relacionada con la pareja
 - Falta de excitabilidad en una relación específica
 - Falta de excitabilidad debido a la preferencia en cuanto a objeto sexual

- Alta inhibición central debido a conflicto o amenaza de la pareja
- Relacionada con el rendimiento
 - Se asocia a otras disfunciones sexuales como la eyaculación precoz
 - Ansiedad de rendimiento situacional (por ejemplo: miedo al fracaso)
- Sufrimiento psicógeno o relacionado con ajuste
 - Asociada a un estado de ánimo negativo (por ejemplo una depresión) o un estrés vital importante (por ejemplo la muerte de la pareja)

Cualquier alteración en las vías de la erección puede producir DE, e incluso en un mismo paciente se pueden sumar varios factores de riesgo.

4.- Anatomía del pene: [56]

El pene está compuesto por tres estructuras cilíndricas: dos cuerpos cavernosos envueltos por la túnica albugínea, y el cuerpo esponjoso donde se encuentra la uretra, todos ellos cubiertos por una capa subcutánea laxa y la piel (Figura 7).

Cada cuerpo cavernoso en su interior es un conglomerado de sinusoides; en el estado flácido del pene la sangre que difunde por estos sinusoides contiene unos niveles de gases similares a la sangre venosa; durante la erección, la entrada rápida de sangre arterial a estos sinusoides hace que los niveles de los gases en la sangre intracavernosa equivalgan a los de los valores de la sangre arterial.

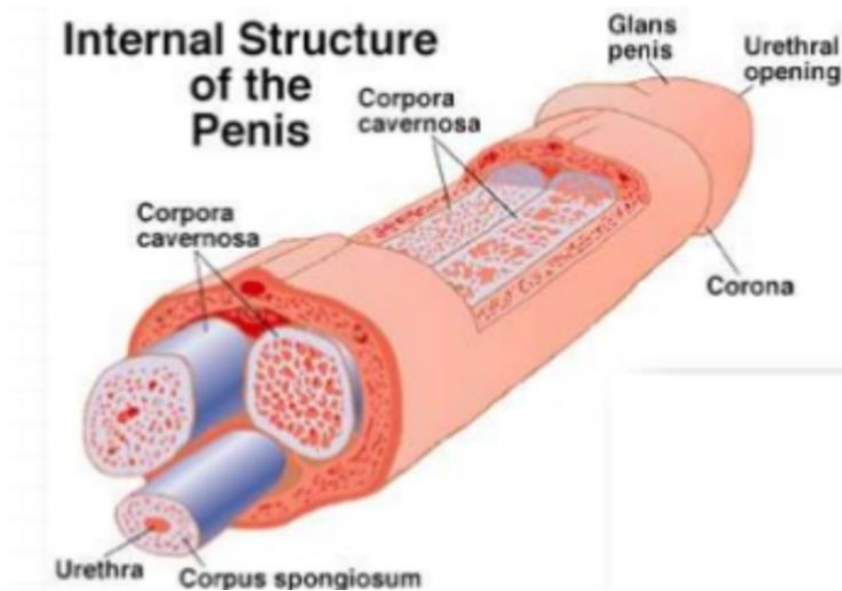


Figura 7

La irrigación del pene viene por medio de la arteria pudenda interna, rama de la arteria ilíaca interna. La arteria pudenda interna da lugar a tres ramas (Figura 8):

- La arteria dorsal del pene, que da la ingurgitación del glande durante la erección.
- La arteria cavernosa, encargada de la tumescencia del cuerpo cavernoso.
- La arteria bulbouretral, que irriga el bulbo y el cuerpo esponjoso.

Irrigación

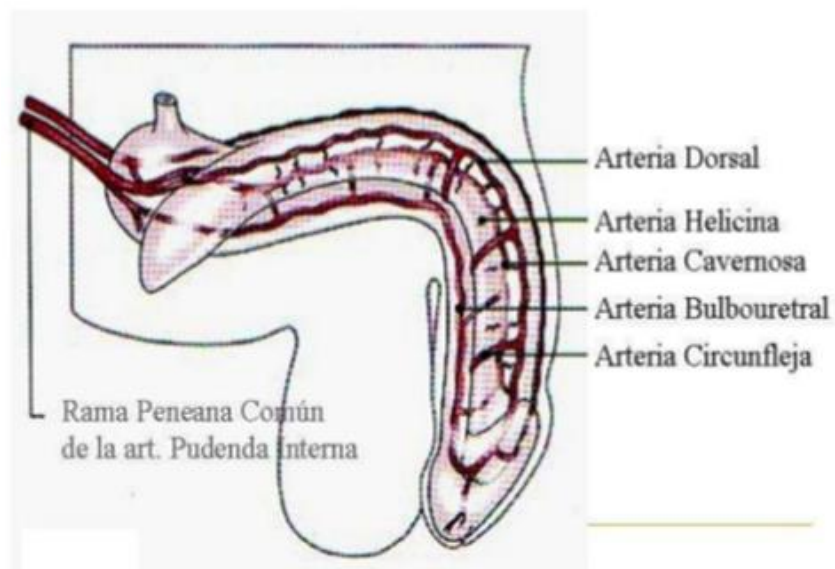


Figura 8

El drenaje venoso desde los tres cuerpos se origina en pequeñas vénulas que provienen de los sinusoides y tras distintas variaciones anatómicas terminan desembocando en el plexo venoso de Santorini.(Figura 9)

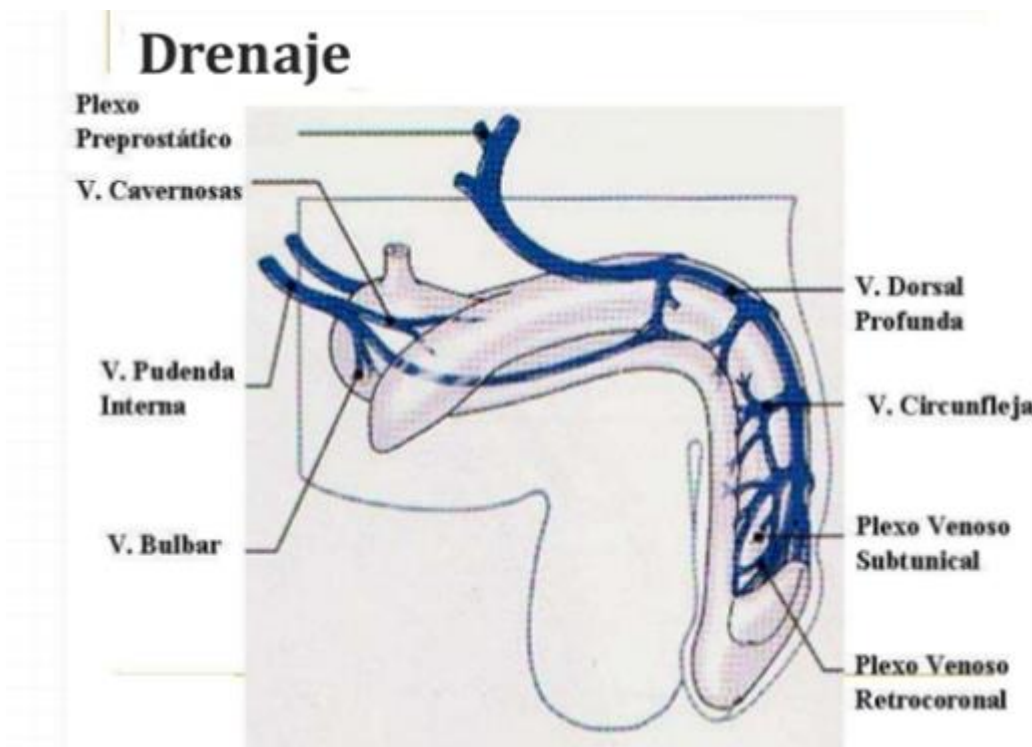


Figura 9

La inervación del pene es tanto autonómica (simpática y parasimpática) como somática (sensitiva y motora).

- Las fibras nerviosas simpáticas surgen de los segmentos espinales T11 a L2 (vía simpática toracolumbar), responsable de la detumescencia.
- La inervación parasimpática se origina en los segmentos espinales sacros (S2 a S4) y se encarga de la erección.

Todas las ramas de inervación autonómica se unen formando los nervios cavernosos que entran en los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso para regular los acontecimientos neurovasculares durante la erección y la detumescencia.

- Los nervios sensitivos se originan en los receptores del glande y la piel del pene llegando a los ganglios de la raíz dorsal (S2 a S4) a través del nervio pudendo.

- Los nervios somáticos son los responsables básicamente de la contracción de los músculos bulbocavernosos e isquiocavernosos.

5.- Fisiología de la erección:

La estimulación sexual activa la liberación de neurotransmisores a partir de las terminaciones de los nervios cavernosos. Esto produce la relajación de los músculos lisos y los siguientes acontecimientos:

- Dilatación de las arterias y arteriolas por el aumento del flujo sanguíneo tanto en la fase sistólica como diastólica.
- Atrapamiento de la sangre en los sinusoides dilatados.
- Compresión de los plexos venulares con reducción del flujo venoso.
- Estiramiento de la túnica albugínea a su capacidad máxima de distensión que colapsa las venas y disminuye más aún la salida del flujo venoso.
- Aumento de las presiones intracavernosas a 100-110 mmHg.

En resumen, la erección comprende una relajación sinusoidal, una dilatación arterial y una compresión venosa.

A nivel del cuerpo esponjoso y el glande, la presión que se produce es un tercio de la de los cuerpos cavernosos porque su túnica (muy delgada en el propio cuerpo esponjoso y casi ausente sobre el glande) ya asegura la oclusión venosa mínima.

A nivel molecular, durante la erección lo que se produce es la siguiente cascada de acontecimientos. La interacción de las células del músculo liso con las células endoteliales se produce a través del neurotransmisor óxido nítrico (NO) que se sintetiza a partir de la L-arginina por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). El NO aumenta la producción de guanosin monofosfático cíclico (cGMP) que activa la protein cinasa G (PKG): dicha PKG abre los canales de potasio y cierra los canales de calcio. La disminución del calcio intracelular favorece la relajación del músculo liso cavernoso y en consecuencia se produce la erección [57].

L-Arginina → ↑NO → ↑ GMPc → ↓Calcio intracelular → Relajación músculo liso → erección

6.- Diagnóstico de disfunción eréctil:

Para llegar a un buen diagnóstico hay que comenzar la evaluación con una anamnesis preguntando por los antecedentes médicos con el fin de crear una atmósfera relajada que permita luego preguntas más relacionadas con la vida sexual del paciente, su función eréctil, su orientación sexual y si la situación lo permite incluso implicar a la pareja.

La exploración física es una parte necesaria para un estudio integral de un paciente con DE y que puede aportar información complementaria. Consta de las medidas antropométricas (peso, talla, circunferencia de la cintura y la cadera), evaluación de las características sexuales secundarias y exploración del sistema genitourinario. Podemos descubrir la presencia de un hipogonadismo (síndrome de Kallman o Klinefelter), una deformidad peneana (micropene, enfermedad de Peyroné), fimosis, etc.

Dentro de la evaluación sistemática de los pacientes con DE se incluyen las siguientes pruebas de laboratorio: la bioquímica sérica, el nivel de glucosa en ayunas, un hemograma completo, un perfil de lípidos, la testosterona sérica total de primera hora de la mañana y los niveles de prolactina [58].

Entre las pruebas complementarias que se pueden realizar tenemos como más frecuentes:

- La **ecografía Doppler del pene**. Se realiza tras la inyección intracavernosa de alprostadilo y evalúa el flujo sanguíneo peneano en tiempo real mediante el uso del ecógrafo de alta resolución de 7-10 MHz. Permite la visualización selectiva de las arterias dorsales y cavernosas del pene además de la presencia de fuga venosa.
- Las **pruebas de tumescencia y rigidez peneana nocturna**. Se trata de un dispositivo automatizado y portátil para evaluar la rigidez, la tumescencia (circunferencia) y el número y duración de

los acontecimientos eréctiles durante la noche. Para ello se utilizan dos anillos, uno colocado en la base del pene y otro en el surco coronal. En condiciones normales se detectan entre 4 y 5 episodios eréctiles por noche, de una duración media de 30 minutos, con un aumento de la circunferencia de la base de 3 cm y de 2 cm en la punta, y con una rigidez máxima por encima del 70% tanto en la base como en la punta. Esta prueba sirve principalmente para descartar los casos de DE de causa psicógena.

- **Cuestionario IIEF15** (International Index of Erectile Function): [59] Se trata de un cuestionario autoadministrado de 15 preguntas, que ha demostrado su validez psicométrica y lingüística para explorar la función eréctil en diferentes idiomas, entre ellos el español [60, 88]. Consta de cinco dimensiones: función eréctil, función orgásmica, deseo sexual, satisfacción del acto sexual y satisfacción global derivada de la actividad sexual. La dimensión de la función eréctil está compuesta de 6 preguntas (de la 1 a la 5 y la 15) con una puntuación total que va de 0 a 30. El punto de corte es 25 y define distintos grados de DE: sin DE (26 a 30), disfunción leve (17 a 25), disfunción moderada (11 a 16) y DE grave (1 a 10).

7.- Tratamiento de la DE:

El tratamiento de la DE ha evolucionado notablemente durante los últimos años marcando un hito importante la llegada de los fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE5) hace más de 20 años [61].

De cara al manejo de la DE se deben tener en cuenta las necesidades y preferencias tanto del paciente como de la pareja. Además, también debemos pensar en otros criterios como: la facilidad de administración, la reversibilidad del tratamiento, la invasividad y el coste [62].

La primera línea terapéutica sería identificar los factores de riesgo reversibles de DE e intentar modificarlos. Cambios en el estilo de vida en

caso de pacientes con trastornos metabólicos como HTA y DM han demostrado buenos resultados [63].

Las otras opciones de tratamiento son (Figura 10):

- Terapias farmacológicas (medicaciones orales, intracavernosas, intrauretrales o tópicas)
- Dispositivos facilitadores (dispositivos de vacío externo y de constricción)
- Terapia con ondas de choque
- Intervenciones quirúrgicas

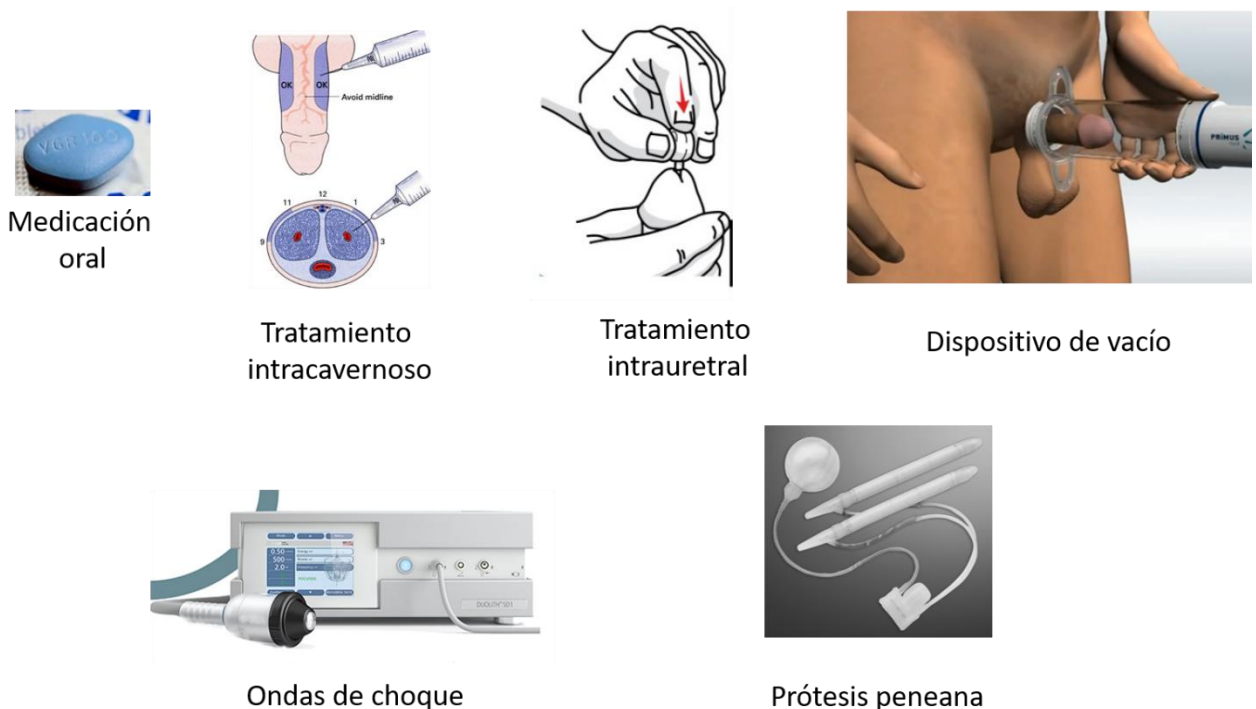


Figura 10

Los medicamentos administrados por vía oral tienen varias ventajas como la comodidad, la simplicidad, la no invasividad y la reversibilidad. Hasta la fecha existen cuatro moléculas en el mercado que son: sildenafil, tadalafil, vardenafil y avanafil. Se trata de IPDE5, todos ellos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) [64]. Estos fármacos inhiben la acción catalítica de la PDE5, la enzima que degrada el cGMP (el efector siguiente del óxido nítrico) que transduce las señales para la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso, necesaria para la erección del pene. La

acción inhibitoria de estos fármacos conduce a la acumulación del cGMP, dando como resultado una erección más estable y prolongada. Hay que destacar que estos fármacos potencian pero no inducen la respuesta eréctil, por lo que la inducción de la erección peneana sigue precisando la liberación de NO de las terminaciones nerviosas del pene y el endotelio vascular bajo la influencia de la estimulación sexual [56].

Las inyecciones intracavernosas son eficaces si la vasculatura intracavernosa está sana. Consiste en la inyección de alprostadil intracavernoso. Son eficaces en > 70% de los pacientes con unos ratios de satisfacción del 87-93.5% en los pacientes y del 86-90% en sus parejas [65]. Sus principales complicaciones incluyen: dolor peneano (50% de los casos), erecciones prolongadas (5% de los casos), priapismo (1% de los casos) y fibrosis (2% de los casos) [66]. A nivel sistémico pueden producir hipotensión asociada a las dosis más altas. A la misma inyección de alprostadilo intracavernoso se le pueden añadir otros agentes como la fentolamina y la papaverina en caso que el alprostadil como monoterapia no sea eficaz.

Los agentes intrauretrales fueron aprobados por la FDA en 1998 [67]. Su principio activo es la prostaglandina, igual que en las inyecciones intrauretrales. Éstos fármacos se difunden a los cuerpos cavernosos mediante absorción vascular. Consiguen erecciones suficientes para mantener una relación sexual en el 30-65.9% de los pacientes [68]. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor local (29-41% de los casos). La fibrosis peneana y el priapismo son excepcionales (< 1% de los casos). Relacionado con el modo de administración pueden aparecer sangrado uretral (5%) e infecciones del tracto urinario (0.2%). Su eficacia es inferior a la de las inyecciones intracavernosas [69].

Finalmente, el alprostadilo también se puede administrar de forma tópica. En este caso lleva un agente que facilita la absorción del alprostadilo a través del meato uretral [70]. Sus beneficios clínicos son más limitados que con las otras formas de administración de este principio activo. Como efectos secundarios podemos encontrar eritema peneano, dolor o

sensación de quemazón penéneo. Los efectos a nivel sistémico son prácticamente inexistentes.

Los dispositivos facilitadores como los mecanismos de vacío o anillos constrictores se pueden utilizar en aquellos pacientes que no responden o rechazan las opciones farmacológicas sistémicas o locales. Con el dispositivo de erección por vacío se crea mecánicamente una presión negativa alrededor del pene para que se llene de sangre y luego impedir el flujo de salida de la sangre del órgano. Esta técnica es eficaz en el 60-90% de los pacientes y mantiene la erección hasta 30 minutos. Su índice de satisfacción oscila entre el 27-94%. Este dispositivo es más aceptado entre varones mayores con una relación estable que en varones solteros y jóvenes. Los efectos secundarios son bajos y básicamente incluyen dolor y entumecimiento del pene y dificultades para la eyaculación. En aquellos pacientes que reciben tratamiento anticoagulante o que tienen trastornos hemorrágicos está contraindicado [71].

Un tratamiento novedoso para la DE son las ondas de choque de baja intensidad. Su mecanismo de acción no es del todo conocido aunque se cree que puede ser beneficioso en el caso de DE de origen vascular, ya que puede estimular una neoangiogénesis a nivel del tejido eréctil penéneo favoreciendo las erecciones espontáneas. Hasta el momento no existe suficiente evidencia científica basada en estudios randomizados, controlados y de seguimiento largo en referencia a este tratamiento, por lo tanto, no se puede dar una recomendación clara sobre su uso aunque los resultados preliminares parecen alentadores [72].

Finalmente, el tratamiento quirúrgico con el implante de una prótesis de pene es la alternativa para los pacientes que no responden a fármacos o que prefieren una solución más definitiva a su problema. Actualmente disponemos de las prótesis inflables de 2 y 3 elementos, y de prótesis maleables [73]. Entre las terapias para la DE, el implante de las prótesis tiene uno de los índices de satisfacción más altos, siendo entre 92-100% para los pacientes y entre 91-95% para las parejas. Las principales complicaciones de estos dispositivos son los fallos mecánicos (<5% a los 5 años de seguimiento) [74] y la infección (1-2% de los casos) [75].

Relación entre SAOS y DE

En el año 1977 fue cuando se mencionó por primera vez que la DE podría ser un síntoma de SAOS [76]. Cuatro años más tarde fue corroborada esta teoría [77].

Más adelante se consideró importante tener en cuenta la salud sexual del paciente en casos de hipertensión y SAOS. Estos datos sugieren que puede existir una interrelación entre hipertensión arterial, DE y SAOS [78].

Posteriormente se han encontrado estudios que sugieren que el SAOS grave es un factor que contribuye a la aparición de DE a través de varias vías (hormonales, neurológicas, vasculares y psicológicas) [79, 80]. Parece ser que la disfunción nerviosa está asociada con los casos de SAOS más severo debido a una mayor hipoxemia nocturna [81].

En la fase final del sueño, conocida como fase REM, es cuando se producen una mayor cantidad de apneas e hipopneas que se traducen en una mayor hipoxemia, esto es debido a que en esta fase REM hay una disminución del tono muscular de la vía aérea superior, una disminución del reflejo genitogloso a las presiones negativas y una reducción de la quimiosensibilidad. De hecho, hay algunos pacientes que sólo presentan SAOS durante la fase REM del sueño. A pesar de ello, existen mecanismos protectores para reducir el tiempo de apnea en esos casos, y es la reducción del umbral del despertar para mejorar la reoxigenación [8]. Esta disminución de la fase REM del sueño debido a una hipoxia, disminuye las erecciones nocturnas y esta disminución de las erecciones espontáneas (protectoras de la buena oxigenación del tejido cavernoso del pene) puede ser un factor de riesgo para desarrollar DE [11].

A pesar de la bibliografía existente sobre la asociación de DE con el SAOS, no es hasta 1995 que encontramos estudios que hablan de los efectos de la CPAP sobre la función sexual. La CPAP, como ya sabemos, es el tratamiento gold estándar para el SAOS y favorece la oxigenación tisular.

Este aumento en la oxigenación tisular puede mejorar la función eréctil. Basándose en esta teoría se han realizado varios trabajos con resultados y fortalezas distintos entre ellos. Así, Karakan et.al. estudió 15 pacientes con SAOS y tumescencia peneana nocturna anormal; tras una noche de tratamiento con CPAP demostró desaparición de la disfunción eréctil en 5 de sus pacientes [11]. Más tarde, Goçalves et. al. encontró mejoría de la disfunción eréctil en un 75 % de los pacientes SAOS tras un mes de tratamiento con CPAP [82]. Más adelante, Budweiser et. al. concluyeron que en pacientes con SAOS y DE moderada-severa, el uso regular y a largo plazo de la CPAP tiene efectos beneficiosos en la DE y la función sexual en general [83]. Aunque estos estudios parecen alentadores, existen otros donde se demuestra que los pacientes SAOS presentan mayor disfunción sexual que sus respectivos controles, pero que no se ha podido demostrar mejoría en la función sexual tras el tratamiento con CPAP [84].

Por lo tanto, podemos decir que existe una relación entre el SAOS y la DE debido a que comparten factores de riesgo principalmente de tipo cardiovascular. Aún así, en la literatura existen discrepancias sobre el efecto del tratamiento con CPAP sobre la DE. Además, a diferencia de las enfermedades cardiovasculares donde se tiene muy claro que la disfunción eréctil es un síntoma centinela que hay que tener en cuenta [58], el SAOS no aparece de forma explícita en este tipo de literatura. Es por ello que nos hemos planteado llevar a cabo este proyecto.

Hipótesis

- Los mecanismos fisiopatológicos que resultan alterados como consecuencia de los eventos asociados a la apnea obstructiva del sueño (hipoxia-reoxigenación, arousals y fragmentación del sueño), están relacionados con un incremento en el riesgo de desarrollar disfunción eréctil en pacientes con Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño.
- El tratamiento con presión de aire positiva continua (CPAP) revierte las repercusiones del SAOS y en pacientes con disfunción eréctil puede mejorar la función eréctil

Objetivos

- **Objetivo general:** Evaluar el impacto del SAOS sobre la DE
- **Objetivo principal:** Evaluar de forma randomizada el efecto del tratamiento con CPAP sobre la función sexual en los pacientes SAOS con DE.
- **Objetivos secundarios:**
 - o Evaluar la prevalencia de DE en los pacientes diagnosticados SAOS.
 - o Comparar las variables clínicas, analíticas, perfil hormonal y estado psicológico de los pacientes SAOS con DE y sin DE.
 - o Comparar las variables clínicas, analíticas, perfil hormonal y estado psicológico de los pacientes SAOS con DE que han recibido CPAP, versus los pacientes SAOS con DE que no han recibido CPAP.

Métodos

ASPECTOS GENERALES:

Estudio en el que participa el Hospital Universitari Arnau de Vilanova y el Hospital Universitari Santa María de Lleida. Todos los sujetos participantes en este estudio serán reclutados de forma consecutiva entre aquellos que atiendan a la Unidad del Sueño por razones asistenciales, ya sean procedentes de Neumología, Medicina primaria, Otorrinolaringología u otra especialidad. El diagnóstico de SAOS se basará en el resultado de una polisomnografía completa o poligrafía respiratoria, siguiendo la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) [85]. Las definiciones y estadiaje de los estudios polisomnográficos se realizarán asimismo de acuerdo con dicha normativa. Todos los sujetos incluidos en el estudio deben padecer SAOS y cumplir las indicaciones de tratamiento con CPAP de acuerdo con las directrices de SEPAR. Asimismo deberán cumplir los criterios de inclusión y exclusión.

SELECCIÓN Y ALEATORIZACIÓN DE PACIENTES:

La primera selección de pacientes será realizada por la enfermera especializada de la Unidad del Sueño (Sra. Lydia Pascual). Semanalmente revisará todos los pacientes varones a los que se haya realizado una polisomnografía o poligrafía respiratoria y estén diagnosticados de SAOS según el resultado del informe del estudio del sueño ya informado por especialistas de dicha unidad (neumólogos y neurólogos). Todos aquellos sujetos que no cumplan los criterios de inclusión y exclusión al estudio serán rechazados y se anotará en una base de datos el motivo de exclusión. Aquellos que sí cumplan los criterios de inclusión y exclusión del estudio serán citados para ser visitados el mismo día por Urología (Dra. Mercè Pascual. Uróloga) y seguidamente por Pneumología (Dra. Anunciación Cortijo. Pneumóloga). En la visita de Urología se explicará al paciente el motivo del estudio, se le dará el consentimiento informado tanto del estudio en sí como de la recogida de muestras para el biobanco, y el paciente realizará de forma individual y con el tiempo que requiera el cuestionario IIEF15 [59] y el cuestionario SEAR. Al finalizar se sumarán los

ítems que valoran la función eréctil del cuestionario IIEF15 (del 1 al 5 más el 15) y así se dividirán a los pacientes en SAOS con DE (IIEF 15 < 25) y SAOS sin DE (IIEF15 ≥ 26). Los SAOS con DE serán aleatorizados en la misma consulta de urología, así obtendremos dos grupos, los que van a recibir CPAP inmediatamente (DE-CPAP) y los que van a recibir CPAP en 3 m (DE-noCPAP). Seguidamente el paciente irá a la consulta de Pneumología, en el caso de los pacientes SAOS sin DE se realizará lo que el especialista en neumología considere oportuno, en el caso de los pacientes SAOS con DE-CPAP, se organizará para prescribir la CPAP y hacer una analítica inicial a las 24-48 h siguientes a la visita; en el caso de los pacientes SAOS con DE – no CPAP, se organizará para realizar una analítica a las 24-48 h siguientes. Todos los pacientes SAOS con DE, tanto CPAP como no CPAP, serán citados a los 3 meses para realizar una analítica de sangre y ser visitados tanto a la consulta de Urología, donde se pasarán de nuevo los cuestionarios IIEF15 y SEAR, como a la consulta de Pneumología donde en los sujetos DE-CPAP se hará una revisión, y a los individuos DE-no CPAP se hará la prescripción de la CPAP según indicaciones de Neumología. (Figura 11)

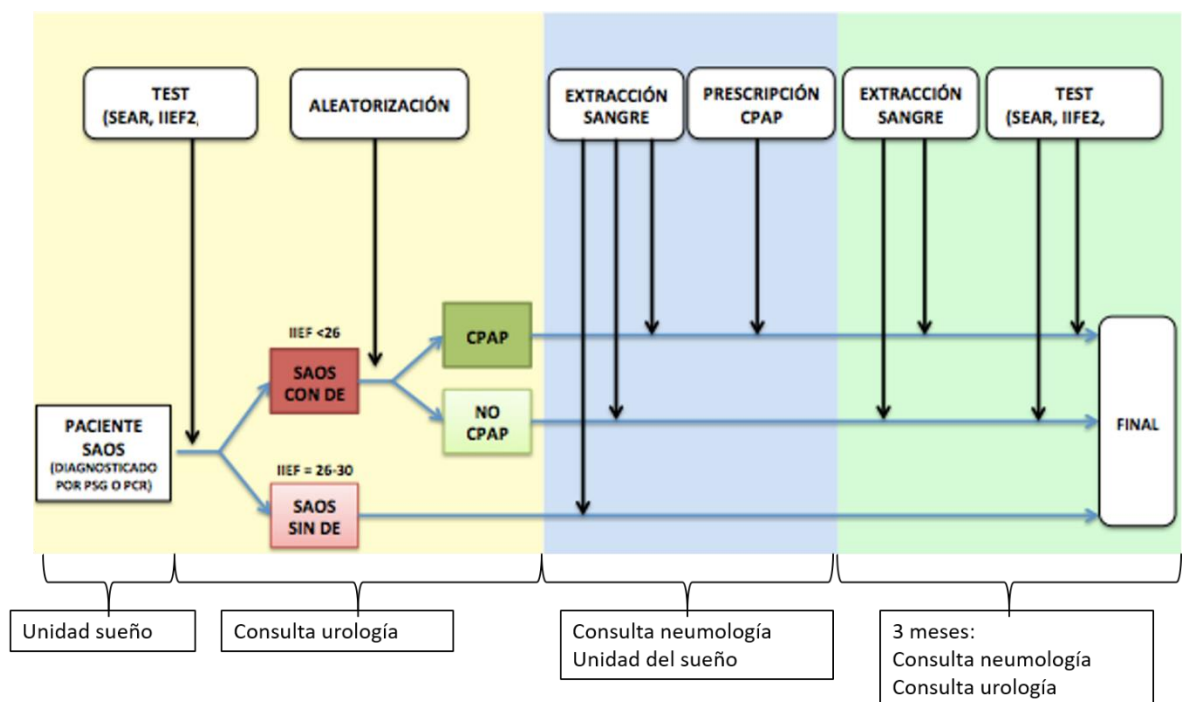


Figura 11

La titulación de la CPAP se realizará con un dispositivo de auto-CPAP (Autoset-T, ResMed, Sydney, Australia) según una validación hecha por el grupo Español de Medicina Respiratoria y del Sueño [86]. En caso que el registro inicial sea incorrecto, el estudio se repetirá dos noches más. La presión óptima se determinará visualmente de los datos sin procesar desde el dispositivo de auto-CPAP mediante el análisis de la curva de presión, que incluye los períodos con una fuga inferior a 0,4 L/seg (percentil 90). Una vez conseguida la presión óptima, se iniciará el tratamiento domiciliario con un nivel de CPAP fijo.

Por lo tanto, tenemos un estudio que consta de dos fases

- **Primera fase**: Estudio epidemiológico piloto transversal. Divide a los sujetos SAOS en DE y no DE.
- **Segunda fase**: Estudio prospectivo randomizado controlado. Randomiza los individuos con DE entre los que reciben CPAP inmediatamente o a los 3 meses y analiza los resultados de ambos grupos al inicio y al final.

ASPECTOS ÉTICOS

Se informará al paciente por escrito de la naturaleza y propósitos del estudio. Los derechos de los pacientes estarán en todo momento protegidos por la declaración de Helsinki. Se solicitará consentimiento informado por escrito a todos los participantes en el estudio. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de nuestro Hospital (Informe favorable de la reunión del 27 de marzo del 2012. Acta 3/2012. Número: CEIC-996) y está registrado en el *clinicaltrials.gov* (NCT03086122).

El responsable de la base de datos será el investigador principal (Dra. Mercè Pascual). Dicha base de datos se ubicará en el ordenador de Mercè Pascual, que se encuentra situado en el despacho de Urología de la segunda planta del Hospital Universitari Santa Maria de Lleida y de la que

tendrá copia el Dr. Ferran Barbé (Investigador principal del grupo de *Recerca Translacional en Medicina Respiratòria* (TRRM)).

La base de datos se realizará en formato Excel. En ella se recogerán todas las variables clínicas, analíticas, polisomnográficas, cuestionarios y de exploraciones en relación con el estudio. La identificación del paciente en la base de datos se realizará por medio de un código asignado. La relación entre el código del estudio y los datos de filiación y clínicos del paciente quedarán registrados en un documento al que solo tendrá acceso la Dra. Mercè Pascual y el Dr. Ferran Barbé.

Las muestras biológicas pertenecientes a los pacientes se localizarán en un congelador, destinado a este fin, situado en la Unidad de Investigación perteneciente al IRBLleida localizado en el Hospital Universitario Arnau de Vilanova. La identificación de las muestras se realizará por medio de un código que se corresponde con el código del estudio asignado al paciente. Todos los pacientes firmarán un consentimiento autorizando o revocando la recogida de muestras para el biobanco.

POBLACIÓN Y MÉTODOS.

Se estudiarán dos poblaciones de sujetos: pacientes SAOS con disfunción eréctil y pacientes SAOS sin disfunción eréctil.

Grupo SAOS con disfunción eréctil:

Criterios de Inclusión:

- Varones entre 18 y 70 años
- Diagnóstico de SAOS. Índice de apnea-hipopnea > 20 h (SAOS moderado-severo) evaluado por polisomnografía o poligrafía respiratoria.
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Incapacidad psico-física para realizar los cuestionarios o colaborar con la realización de las pruebas.
- Uso de CPAP previo
- Pacientes que presenten alguna de las siguientes condiciones:
 - Vasculogénicas: Enfermedad cardiovascular (IAM, angor, AVC)
 - Neurogénicas: Esclerosis múltiple, Enfermedad de Parkinson, discopatía vertebral.
 - Enfermedad crónica: Esquizofrenia, Trastorno bipolar, Insuficiencia renal crónica, enfermedad inflamatoria intestinal.
 - Antecedentes de cirugía pélvica o retroperitoneal: prostatectomía radical.
 - Malformaciones congénitas o adquiridas: Enfermedad de Peyroné, hipospadias, epispadias, fractura peneana.
 - Alteraciones hormonales: hipogonadismo, hiperprolactinemia, hiper o hipotiroidismo, enfermedad de Cushing.
 - Abuso de drogas: enolismo, cocaína, heroína.

Grupo SAOS sin disfunción eréctil: Pacientes consecutivos que cumplan los mismos criterios de inclusión y exclusión que el grupo con disfunción eréctil, a excepción del ítem que se refiere a la función eréctil. Pertenecerán a este grupo todos los pacientes con un resultado en el IIEF 15 entre 26 y 30.

INSTRUMENTOS DE MEDIDA Y VARIABLES DE ESTUDIO:

- Historia detallada: Edad, hábitos tóxicos, pareja, situación laboral. Variables clínicas, fármacos. Se registrarán los datos de, índice de masa corporal, tensión arterial, circunferencia de cadera, circunferencia de cintura y circunferencia de cuello.

- Determinaciones biológicas: Las muestras de sangre se extraerán a las 8 de la mañana (10 ml en tubo sin anticoagulante y 7 ml en tubo con EDTA), se centrifugarán (3000 rpm, 20 minutos, 4°C) y el suero y plasma obtenidos serán alicuotados y almacenados a -80°C hasta el momento del análisis. Las muestras serán analizadas en duplicado en la misma serie analítica. Las muestras serán enviadas al biobanco del IRB. Se determinará:

* Perfil bioquímico: glucosa, lípidos (triglicéridos, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol), creatinina, urato, sodio, potasio, proteínas, GPT, GGT, PCR.

* Hemograma: leucocitos, % neutrófilos, % linfocitos, hematíes, hemoglobina, plaquetas.

* Perfil Hormonal: testosterona, sHGB, prolactina, LH, FSH mediante RIA (R&D Systems, UK)

- Variables funcionales:

* Polisomnografía convencional: Se realizará según recomendaciones internacionales. El análisis se realizará de acuerdo con las recomendaciones del Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipoapneas del sueño. Se considera apnea obstructiva la ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales. Se considera hipoapnea una reducción discernible (>30% y < 90%) de la amplitud de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración que se acompaña de una desaturación (>3%) y/o microdespertar en el electroencefalograma. El número de apneas más hipoapneas dividido por las horas de sueño es el índice de apnea-hipopnea (IAH). El síndrome obstructivo de apnea-hipoapnea se define por un IAH > ó igual a 10, con síntomas de excesiva somnolencia diurna. SAOS leve se define por un IAH de 10-14; moderado, 15-30; y severo > 30. En este estudio hemos considerado como válida una polisomnografía con IAH>20 acontecimientos por hora con ≤ 50% de apneas centrales. Se requirió un registro polisomnográfico de al menos 3 horas para considerar la prueba como válida.

* Test Epworth [87]: El grado de somnolencia autopercebida se analizará mediante la escala de somnolencia Epworth (ESS), que consta de 8 ítems. Definición de somnolencia diurna excesiva (EDS): Se define la presencia de EDS cuando se obtiene un valor de escala del test de Epworth superior o igual a 10 y ausencia de EDS con un valor < 10. Esta diferenciación es importante ya que desde un punto de vista ético el paciente con SAHS que presenta un test de Epworth superior o igual a 10 debe seguir tratamiento con CPAP.

* Pulsioximetría: El registro continuo de la saturación de oxígeno durante la noche. Se evaluará el tiempo con una saturación < 90%, la saturación mínima y la saturación media.

* Test IIEF 15 (International Index Erectile Function) [60, 88]: Test que ha sido validado en 10 idiomas, entre ellos el español. Permite una evaluación de variables de forma continua. Valora la función sexual ampliamente abarcando: la función eréctil, la función orgásmica, el deseo sexual, la satisfacción sexual y la satisfacción general. Según los resultados del test se divide como disfunción eréctil: 1-10 Severa, 11-16 Moderada, 17-25 Leve, 26-30 Sin Disfunción Eréctil.

* Test psicológico: SEAR (versión española) (*The Self-esteem and Relationship*) [89], específico para Disfunción Eréctil, es autoadministrado y se diseñó para evaluar de forma específica aspectos psicosociales asociados a la Disfunción Eréctil. Consta de 14 ítems, con 5 posibles opciones de respuesta, mediante los que se evalúan con respecto a las últimas 4 semanas las siguientes 2 dimensiones: Relaciones sexuales (ítems 1-8) y Autoconfianza (9- 14), que a su vez se divide en 2 subdimensiones: Autoestima (ítems 9-12) y Relaciones en General (ítems 13 y 14). Finalmente, el cuestionario evalúa el grado de satisfacción del paciente con su función eréctil en general con respecto a las últimas 4 semanas (ítem final). El resultado se obtiene mediante la suma de las puntuaciones obtenidas en cada ítem y su posterior transformación a una escala de 0 a 100, en la que mayores puntuaciones indican mejor calidad de vida.

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL:

El cálculo del tamaño muestral se basa en estudios epidemiológicos en los que se ha estimado la prevalencia de disfunción eréctil en pacientes SAOS. Así, aceptando un riesgo α de 0.05 y un riesgo β de 0.2, se necesitan 63 individuos en cada brazo del estudio randomizado para obtener una diferencia estadísticamente significativa de 2 unidades en el cuestionario IIEF15 tras la intervención con la CPAP. La desviación estándar común asumida es de 4. Considerando una prevalencia de DE del 69% entre los pacientes SAOS [90, 91], se necesitarían 183 pacientes SAOS para conseguir estudiar 126 con DE.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para evaluar las diferencias entre los pacientes SAOS con DE y sin DE se calcularán la media \pm SD, la mediana (p25-p75) o las frecuencias (%), utilizando el Test de Xi cuadrado, el Test T o el Test de Mann-Whitney, según sea apropiado.

En la segunda parte del estudio randomizado se calcularán las diferencias por intención de tratar entre el estado basal y tras tres meses de tratamiento con CPAP de los pacientes con DE. Los cambios entre los pacientes no CPAP y CPAP se calcularán con el test de Wilcoxon rank-sum.

El análisis de datos se realizará con el Stata 12.1 (StataCorp, College Station, TX, USA). El umbral de significancia se ha fijado en 0.05.

Ver anexos al final donde se encuentra:

- *Consentimiento informado del estudio*
- *Consentimiento informado del biobanco*
- *Test Epworth*
- *Cuestionario IIEF15*
- *Cuestionario SEAR*
- *Cuaderno de recogida de datos*

Resultados

Desde abril del 2013 hasta octubre del 2016 hemos trabajado en el reclutamiento de pacientes para el estudio. De 726 varones diagnosticados de novo de SAOS por polisomnografía o poligrafía respiratoria y pudiendo ser candidatos para el estudio, se han estudiado 150.

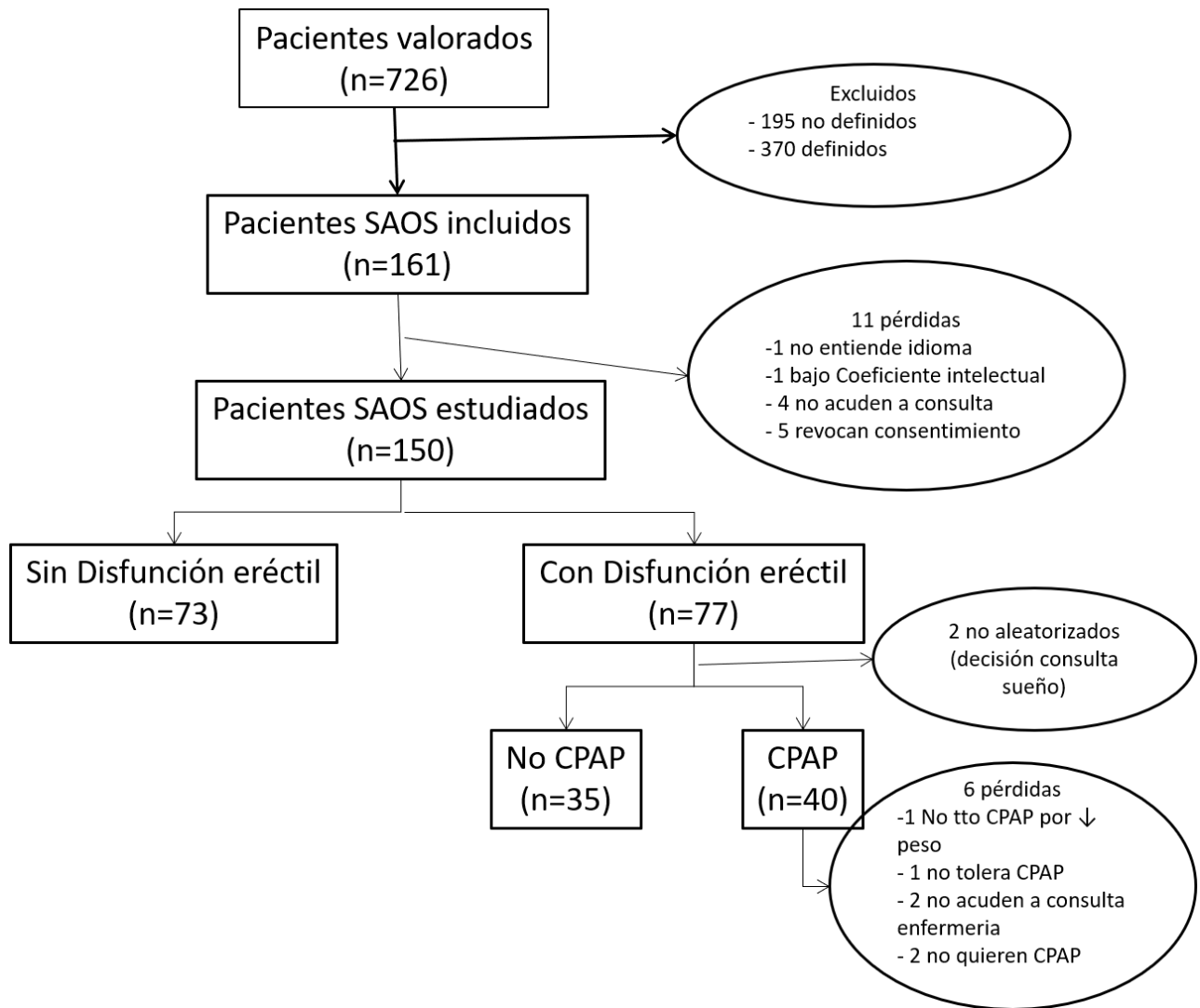


Figura 12

Los pacientes excluidos han sido 576 por los siguientes motivos:

- 227: IAH < 20
- 56: enfermedad crónica asociada (enfermedades oncológicas, trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares severos, enfermedad inflamatoria intestinal, etc)
- 53: estar fuera del rango de edad
- 16: revocaron la participación en el estudio
- 11: incapacidad psíquica o física para completar los cuestionarios (disminución del coeficiente intelectual, demencia no registrada en su historial previo)
- 6: consumo de drogas
- 3: habían recibido tratamiento previo con CPAP
- 204: causa no registrada

De los 150 pacientes estudiados, 73 han tenido un resultado ≥ 26 en el test para la disfunción eréctil IIEF15 y por lo tanto han sido clasificados como no DE, y 11 han sido pérdidas. De los 77 restantes, que son los pacientes con DE según el resultado del IIEF15, se han randomizado 75 de los cuales 35 han ido al grupo no CPAP y 40 al grupo CPAP. Los 2 pacientes no randomizados ha sido por decisión médica ya que al llegar a la consulta de Pneumología se consideró que debían iniciar tratamiento con CPAP inmediatamente por su afectación clínica. (Figura 12)

Según estos resultados, la prevalencia de DE en la población SAOS de nuestro estudio es del 51%. La mediana de edad de todos los varones incluidos es de 52 (+/- 9) años, el IMC de 33 (+/- 5), o sea, todos los pacientes son obesos, y el IAH 49 (+/- 21), por lo tanto estamos estudiando una población con un SAOS severo.

Las características antropométricas, clínicas, sociodemográficas y hábitos tóxicos de todos los pacientes incluidos en el estudio quedan registradas en la tabla 1. Las diferencias más significativas entre el grupo sin DE respecto el grupo con DE las hemos encontrado en la edad, el índice de cintura/cadera y la situación laboral. Así, los pacientes con DE son de mayor edad, 54.8

(+/-1) años frente a los 48.7 (+/-1.1) de los pacientes sin DE, hecho que va ligado a su situación laboral, es decir, mayor número de jubilados en el grupo de población con DE. Asimismo, el índice de cintura/cadera también ha sido mayor en el grupo de pacientes con DE. No hemos encontrado diferencias ni en el nivel de estudios, ni en el tipo de trabajo, ni en el tener o no pareja estable ni en el consumo moderado tanto de alcohol como de tabaco.

Tabla 1. Características antropométricas, clínicas, sociodemográficas y hábitos tóxicos.

	SAOS sin DE n=73	SAOS con DE n=77	P valor*
Edad, años	48.7 (1.1)	54.8 (1)	<0.001
Talla, m	1.74 (0.01)	1.71 (0.01)	0.004
Peso, kg	97 (1.9)	96.4 (1.9)	0.814
IMC, kg/m ²	32.2 (0.6)	33 (0.6)	0.274
Circunferencia cuello, cm	42.6 (0.4)	43.3 (0.4)	0.204
Circunferencia cadera, cm	109.6 (1.3)	107.1 (1.1)	0.138
Circunferencia cintura, cm	107.7 (1.6)	111.3 (1.5)	0.094
Índice cadera cintura/cadera	0.98 (0.01)	1.04 (0.01)	<0.001
TAS, mmHg	135 (2)	138 (2)	0.271
TAD, mmHg	88.3 (1.2)	88.7 (1.4)	0.844
Nivel de estudios, n (%)			0.212
Primarios	32 (44%)	40 (52%)	
Secundarios	30 (41%)	32 (42%)	
Universitarios	11 (15%)	5 (6%)	
Situación laboral, n (%)			0.018
Activo	57 (83%)	48 (66%)	
Parado	9 (13%)	11 (15%)	
Jubilado	3 (4%)	14 (19%)	
Sector profesional, n(%)			0.424
Primario	7 (12%)	6 (13%)	
Secundario	27 (48%)	16 (33%)	
Terciario	11 (19%)	15 (31%)	
Superior	12 (21%)	11 (23%)	
Pareja estable, n(%)	65 (89%)	68 (88%)	0.888
Tabaco (activo), n (%)	26 (36%)	27 (35%)	0.853
Alcohol (activo), n (%)	33 (46%)	32 (43%)	0.643

IMC (Índice de Masa Corporal); TAS (Tensión Arterial Sistólica); TAD (Tensión Arterial Diastólica). Las variables cuantitativas se expresan en medias (desviación estándar) y las variables cualitativas en n (%). Los p valores estadísticamente significativos se indican con negrita. * T-test paramétrico o test de Chi cuadrado.

En la tabla 2 queda reflejado el consumo habitual de fármacos entre la población con y sin DE. Así, existe una diferencia claramente significativa ($p < 0.001$) en el consumo de medicación entre el grupo con DE respecto al grupo sin DE. Los fármacos más consumidos por los pacientes con DE y que demuestran unas diferencias significativas en favor de este grupo son los hipolipemiantes ($p = 0.001$), los IECA's ($p = 0.043$) y los antidiabéticos orales ($p = 0.036$).

Tabla 2. Consumo de fármacos

	SAOS sin DE n=73	SAOS con DE n=77	P valor*
Consume habitualmente fármacos, n (%)	35 (48%)	59 (77%)	<0.001
Diuréticos, n(%)	6 (8%)	12 (16%)	0.165
Anticoagulantes, n(%)	5 (7%)	11 (14%)	0.140
Antiácidos, n(%)	9 (12%)	15 (19%)	0.232
hipolipemiantes, n(%)	10 (14%)	28 (36%)	0.001
Beta-bloqueantes, n(%)	4 (5%)	6 (8%)	0.570
Antagonistas del calcio, n(%)	5 (7%)	12 (16%)	0.092
IECAs, n(%)	14 (19%)	26 (34%)	0.043
Antiarrítmicos, n(%)	0 (0%)	2 (3%)	0.166
Insulina, n(%)	1 (1%)	2 (3%)	0.591
Antidiabéticos orales, n(%)	2 (3%)	9 (12%)	0.036

IECAs (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina). Las variables cuantitativas se expresan en medias (desviación estándar) y las variables cualitativas en n (%). Los p valores estadísticamente significativos se indican con negrita. * T-test paramétrico o test de Chi cuadrado.

En la tabla 3 están descritas todas las variables clínicas del sueño (Escala de Epworth, IAH, índice de apneas centrales, Saturación de O₂ mínima, Saturación de O₂ media, tiempo de Saturación de O₂ <90%, somnolencia diurna y nicturia). No aparecen diferencias estadísticamente significativas entre los individuos sin y con DE. Los dos grupos son homogéneos en cuanto a escala de Epworth, IAH, somnolencia diurna, apneas presenciales, nicturia y accidentes de tráfico por somnolencia por enumerar algunas de

ellas. A destacar que el 100 % de los dos grupos de pacientes padecen roncopatía, como debe ser en pacientes SAOS.

En la tabla 4 se detallan todos los valores del perfil analítico (hemograma y bioquímica) de los pacientes estudiados. La única diferencia estadísticamente significativa con una p de 0.024 la vemos en el valor de la glucosa, que es mayor en el grupo SAOS con DE, aunque no llega a un valor clínicamente relevante. Así, tenemos un valor de glucosa de 94.1 (13) mg/dL para los pacientes SAOS sin DE, y de 106.6 (39.7) mg/dL en los pacientes SAOS con DE. Todos los otros valores, tanto de los pacientes sin DE como de los pacientes con DE se encuentran dentro de los rangos de normalidad, excepto el nivel de triglicéridos que en ambos grupos está ligeramente por encima: 153 mg/dL, cuando se considera normal hasta 150 mg/dL.

Tabla 3. Variables clínicas de sueño (basales)

	SAOS sin DE n=73	SAOS con DE n=77	P valor
Escala Epworth	9.6 (5.3)	10.2 (5.8)	0.556
IAH, h ⁻¹	46.1 (20.1)	51.6 (20.9)	0.121
Índice apneas centrales, h ⁻¹	6.3 (25.8)	2.1 (9)	0.229
Sat O ₂ min, %	74.4 (9.6)	71.9 (12)	0.174
Sat O ₂ media, %	90.5 (9.1)	92.5 (8)	0.171
Tiempo Sat O ₂ < 90, %	20.2 (21.6)	19.4 (21.5)	0.829
Somnolencia diurna	47 (70%)	44 (64%)	0.429
Nicturia	49 (74%)	49 (72%)	0.776

*IAH (Índice Apneas-Hipoapneas). Las variables cuantitativas se expresan en medias (desviación estándar) y las variables cualitativas se expresan en n (%). Los p valores estadísticamente significativos se indican con negrita. T-test paramétrico.

Tabla 4. Perfil bioquímico

	SAOS sin DE n=73	SAOS con DE n=77	P valor*
Leucocitos, 10 ⁹ /L	7.6 (1.9)	7.6 (1.7)	0.950
Neutrófilos, %	55.2 (7)	55.7 (7)	0.670
Linfocitos, %	33.1 (6.3)	32.2 (6.7)	0.423
Hematíes, 10 ¹² /L	5.2 (0.4)	5.2 (0.4)	0.929
Hemoglobina, g/dL	15.5 (1)	15.7 (1)	0.257
Plaquetas, 10 ⁹ /L	225.1 (58.1)	226.4 (41.3)	0.886
PLR	95.4 (28.5)	100.4 (32.2)	0.361
Glucosa, mg/dL	94.1 (13)	106.6 (39.7)	0.024
Colesterol total, mg/dL	209.4 (32.3)	198 (34.6)	0.059
HDL, mg/dL	48.9 (10.9)	46.8 (8.8)	0.239
LDL, mg/dL	134.7 (30.2)	124.6 (32.7)	0.075
Triglicéridos, mg/dL	153 (83.5)	153.3 (75.4)	0.980
Urato, mg/dL	6.3 (1.2)	6.5 (1.3)	0.409
Creatinina, mg/dL	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	0.681
Na	139.8 (1.8)	139.3 (2.1)	0.160
K	4.3 (0.3)	4.3 (0.3)	0.923
Proteínas, g/dL	7 (0.3)	7 (0.3)	0.760
GPT, u/L	33.2 (18.5)	34.1 (22)	0.787
GGT, u/L	50 (32.6)	49.9 (44)	0.988
PCR, mg/L	3.8 (3.3)	5.1 (7)	0.185

PLR (Ratio Plaquetas Linfocitos); GPT (glutamyl pyruvic transaminase); GGT (Gamma-glutamyltransferase); PCR (Reacción en cadena de la polimerasa). Los valores se expresan en medias (desviación estándar). Los p valores estadísticamente significativos se indican con negrita. * T-test paramétrico.

En la tabla 5 se refleja el perfil hormonal de todos los pacientes estudiados. La testosterona total es el único de los valores que presenta una mediana por debajo del rango de normalidad; se considera normal cuando es > 12 nmol/L y nosotros hemos obtenido un valor de 11.3 (3.7) nml/L para los SAOS sin DE y de 11.5 (4.0) nmol/L para los SAOS con DE. Los niveles de sHBG y testosterona libre son los únicos que han demostrado diferencias estadísticamente significativas, aunque todos ellos están dentro de los rangos de normalidad, que son para sHBG 13.3-89.5 y para la testosterona libre 24.3-110.2 %. Así tenemos un valor de sHBG de 28.9 (22.6-36.3) nmol/L para los pacientes SAOS sin DE y de 33.2 (27.0-43.5) nmol/L para los SAOS con DE con una p de 0.058. En el caso de la testosterona libre, que es la hormonalmente activa, tenemos un valor de 37.4% (29.1 – 45.8) para los SAOS sin DE frente a un 32.8% (26.5-38.8) para los SAOS con DE

con una p de 0.066. Las hormonas que estudian el eje hipotálamo-hipofisario (Prolactina, LH y FSH) están todas ellas dentro del rango de normalidad y no demuestran diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes SAOS sin DE o con DE.

Tabla 5. Perfil hormonal

	SAOS sin DE n=73	SAOS con DE n=77	P valor*
Testosterona	11.3 (3.7)	11.5 (4.0)	0.840
sHBG	28.9 (22.6-36.3)	33.2 (27.0-43.5)	0.058
Testosterona libre	37.4 (29.1-45.8)	32.8 (26.5-38.8)	0.066
Prolactina	8.6 (4.2)	8.1 (3.3)	0.400
LH	4.0 (2.4)	3.6 (1.7)	0.243
FSH	6.4 (5.3)	5.9 (3.3)	0.501

sHBG (globulina ligadora de hormonas sexuales); LH (hormona luteinizante); FSH (hormona estimulante del foliculo). Los valores se expresan en media (desviación estándar) o mediana (P25-P75). *T-test paramétrico o test de Mann Whitney.

En la tabla 6 describimos los resultados de los cuestionarios IIEF15 y SEAR. En el cuestionario IIEF15 se han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes SAOS sin DE y SAOS con DE para todos los ítems estudiados: función eréctil, función orgásmica, deseo sexual, satisfacción sexual y satisfacción general, siendo mejores los resultados en el grupo SAOS sin DE. Obviamente, el valor de la función eréctil es el esperado ya que es el marcador que hemos utilizado para clasificar todos los pacientes del estudio entre los que presentaban DE y los que no, y poder realizar la segunda parte del proyecto. En cuanto al ítem función eréctil de los pacientes SAOS con DE la mediana global de todos los individuos nos sale 18 (6-22), lo que se considera una DE leve, aunque si analizamos por subgrupos los resultados que obtenemos son: 15.17% DE severa, 6.90% DE moderada y 28.97% DE leve. En el cuestionario SEAR también hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas en favor de los SAOS sin DE para todos los ítems: relaciones sexuales y autoconfianza con los subdominios de autoestima y relaciones en general.

Tabla 6. Componentes tests IIEF y SEAR

	SAOS sin DE n=73	SAOS con DE n=77	P valor*
IIEF			
Función eréctil	29 (27-30)	18 (6-22)	<0.001
Función orgásmica	10 (9-10)	8 (3-10)	<0.001
Deseo sexual	7 (6-9)	6 (4-7)	<0.001
Satisfacción sexual	12 (11-13)	8 (4-11)	<0.001
Satisfacción general	8 (8-9)	6 (4-8)	<0.001
SEAR			
Relaciones sexuales	81 (72-88)	63 (50-72)	<0.001
Autoconfianza	75 (67-83)	63 (46-79)	<0.001
Autoestima	75 (59-81)	56 (44-75)	0.002
Relaciones en general	88 (75-100)	75 (50-100)	0.001
Score total	78 (71-86)	62 (50-77)	<0.001

*IIEF (Índice Internacional de Función Eréctil): SEAR (Cuestionario de autoestima y relaciones). Los valores se expresan en mediana (P25-P75). *Test de Mann Whitney. Los p valores estadísticamente significativos se indican con negrita.

Todos los pacientes SAOS con DE, o sea, los que han obtenido un resultado del IIEF15 \leq 26 los hemos randomizado en dos grupos, uno que ha recibido tratamiento con CPAP inmediatamente y otro que lo ha recibido a los 3 meses, y de todos estos pacientes hemos estudiado a los 3 meses las variables analíticas (hemograma, bioquímica y perfil hormonal) y les hemos pasado los cuestionarios IIEF15 y SEAR para ver el impacto de la CPAP sobre ellos.

De los 35 no CPAP y los 40 CPAP que fueron randomizados, sólo 29 no CPAP y 32 CPAP tuvieron las medidas analíticas al finalizar el seguimiento. En las tablas 7 y 8 quedan reflejados estos resultados aunque globalmente podemos decir que el tratamiento con CPAP durante 3 meses no tuvo un impacto significativo ni clínicamente relevante sobre los valores analíticos. Sólo destacar en el grupo CPAP una ligera disminución de la proteína sHBG -2.3 (7) nmol/L y un discreto aumento de la testosterona libre +0.9 (6.8) %.

Tabla 7. Efecto del tratamiento con CPAP sobre el perfil bioquímico (análisis por intención de tratar)

	NO CPAP (n=28)				CPAP (n=32)				P valor**	P valor***
	Inicial	Final	Cambio	P valor*	Inicial	Final	Cambio	P valor*		
Leucocitos, 10 ⁹ /L	7.7 (1.8)	7.5 (1.9)	-0.2 (2.1)	0.116	7.5 (1.6)	6.9 (1.4)	-0.6 (1.2)	0.014	0.830	0.266
Neutrófilos, %	57.4 (5.4)	57.4 (8.7)	0 (8.7)	0.991	54.2 (8.2)	54.5 (7.4)	0.3 (6.9)	0.555	0.851	0.634
Linfocitos, %	31 (5.3)	30.6 (7.8)	-0.3 (7.6)	0.767	33.3 (8)	33 (7.3)	-0.3 (6)	0.469	0.908	0.360
Hematías, 10 ¹² /L	5.2 (0.4)	5.2 (0.4)	0 (0.2)	0.946	5.1 (0.4)	5.1 (0.5)	-0.1 (0.2)	0.077	0.230	0.889
Hemoglobina, g/dL	15.8 (0.8)	15.9 (0.9)	0.1 (0.7)	0.608	15.5 (1.2)	15.2 (1.4)	-0.3 (0.6)	0.004	0.033	0.443
Plaquetas, 10 ⁹ /L	235 (39.7)	226.4 (45)	-8.7 (20)	0.021	218.7 (38.7)	214 (41.9)	-4.7 (22.2)	0.155	0.430	0.437
PLR	104.9 (26.7)	107.7 (31)	2.8 (22.1)	0.509	98.7 (37.4)	97.5 (36.3)	-1.2 (25.2)	0.797	0.663	0.500
Glucosa, mg/dL	100.1 (26.6)	100.3 (22.5)	0.2 (12)	0.888	105.7 (37.3)	105.2 (31.5)	-0.5 (19.4)	0.469	0.693	0.265
Colesterol total, mg/dL	194.8 (27.6)	201.3 (38.2)	6.6 (31.1)	0.275	196.8 (38.8)	190.5 (38.2)	-6.4 (32.2)	0.376	0.217	0.803
HDL, mg/dL	48.4 (7.8)	48.2 (8)	-0.2 (5.4)	0.862	45.8 (9.2)	47.2 (9.2)	1.4 (7.1)	0.474	0.641	0.401
LDL, mg/dL	122 (28)	123 (36.7)	1 (31.4)	0.754	122.8 (37.1)	117.5 (33)	-5.4 (29.7)	0.469	0.481	0.562
Triglicéridos, mg/dL	159.3 (88.5)	194.1 (216.3)	34.8 (222.2)	0.729	141.4 (61.4)	151.2 (80.5)	9.8 (68.8)	0.472	0.834	0.714
Urato, mg/dL	6.2 (1.1)	6.3 (1)	0.1 (0.8)	0.611	6.7 (1.3)	6.5 (1.2)	-0.2 (1)	0.343	0.337	0.852
Creatinina, mg/dL	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	0 (0.1)	0.405	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	0 (0.1)	0.312	0.150	0.974
Na	139.4 (1.7)	139.2 (1.7)	-0.2 (1.9)	0.510	139.5 (2.1)	139.5 (2.2)	0 (2.3)	0.979	0.662	0.931
K	4.3 (0.3)	4.3 (0.3)	0 (0.3)	0.804	4.4 (0.3)	4.4 (0.3)	0 (0.3)	0.802	0.805	0.052
Proteínas, g/dL	7.1 (0.3)	7.2 (0.3)	0 (0.3)	0.517	7 (0.3)	7 (0.3)	0 (0.2)	0.347	0.739	0.702
GPT, u/L	35 (20.2)	31.3 (15.6)	-3.7 (13.6)	0.138	31.5 (20.6)	31.2 (20)	-0.4 (18.5)	0.879	0.219	0.439
GGT, u/L	55.4 (56.3)	49.5 (62.1)	-5.9 (23.9)	0.102	45.8 (35.6)	44.3 (25.3)	-1.5 (25.4)	0.259	0.056	0.322
PCR, mg/L	3.9 (2.9)	3.2 (2)	-0.7 (2)	0.181	5.5 (8.7)	3.1 (2)	-2.4 (8.3)	0.095	0.809	0.003

De los 35 NO CPAP y 40 CPAP que fueron randomizados, solo 28 NO CPAP y 32 CPAP tuvieron medidas del perfil bioquímico al finalizar el seguimiento.

PLR (Plaquetas/Linfocitos Ratio). Los valores se expresan en media (desviación estándar). Los p valores estadísticamente significativos se indican con negrita.

* Análisis apareado no paramétrico comparando las puntuaciones iniciales con las finales.

** Análisis comparando los cambios entre NO CPAP y CPAP mediante Wilcoxon rank-sum test.

*** Análisis comparando los cambios entre NO CPAP y CPAP mediante regresión lineal ajustada por edad, hábito tabáquico, IMC, situación laboral y cumplimiento CPAP (>=4h).

Tabla 8. Efecto del tratamiento con CPAP sobre el perfil hormonal (análisis por intención de tratar)

	NO CPAP (n=29)				CPAP (n=32)				P valor**	P valor***
	Inicial	Final	Cambio	P valor*	Inicial	Final	Cambio	P valor*		
Testosterona	11.4 (3.5)	11.7 (3.2)	0.3 (3)	0.358	11.6 (3.7)	10.9 (2.7)	-0.6 (2.4)	0.291	0.131	0.846
sHBG	35.7 (13.5)	37 (15.6)	1.3 (8)	0.991	36.6 (15.2)	34.4 (15.5)	-2.3 (7)	0.077	0.119	0.436
Testosterona libre	34.5 (14.8)	35.1 (12.5)	0.7 (10.7)	0.545	34 (9.8)	34.9 (9.4)	0.9 (6.8)	0.395	0.801	0.785
Prolactina	8.1 (4.1)	7.1 (2.7)	-0.9 (3.7)	0.112	7.9 (2.3)	7.5 (2.2)	-0.4 (1.9)	0.405	0.340	0.104
LH	3.5 (1.6)	3.8 (1.9)	0.3 (1.3)	0.144	3.7 (1.9)	3.4 (1.6)	-0.3 (1.4)	0.178	0.042	0.917
FSH	5.4 (2.7)	5.6 (2.7)	0.2 (0.8)	0.16	6.5 (3.9)	6.5 (3.7)	0 (0.8)	0.645	0.248	0.798

De los 35 NO CPAP y 40 CPAP que fueron randomizados, solo 29 NO CPAP y 32 CPAP tuvieron medidas del perfil bioquímico al finalizar el seguimiento. sHBG (globulina ligadora de hormonas sexuales); LH (hormona luteinizante); FSH (hormona estimulante del folículo)). Los p valores estadísticamente significativos se indican con negrita.

* análisis apareado no paramétrico comparando las puntuaciones iniciales con las finales.

** análisis comparando los cambios entre NO CPAP y CPAP mediante Wilcoxon rank-sum test.

*** Análisis comparando los cambios entre NO CPAP y CPAP mediante regresión lineal ajustada por edad, hábito tabáquico, IMC, situación laboral y cumplimiento CPAP (>=4h).

Finalmente, en las tablas 9 y 10 aparecen los resultados de los cuestionarios IIEF15 y SEAR tras 3 meses de seguimiento. De los 35 pacientes no CPAP y los 40 CPAP que fueron randomizados, tenemos los resultados de 27 pacientes no CPAP y 30 CPAP.

En cuanto al cuestionario IIEF15 vemos que tras 3 meses de tratamiento con CPAP aparecen incrementos significativos (mediana (desviación estándar)) en la función eréctil: +4.6 (7.9) con una $p = 0.002$; la satisfacción sexual: +2.1 (4.3) con una $p = 0.003$; y la satisfacción general: +1 (2.2) con una $p = 0.035$. Vemos también que pasamos de tener una DE moderada: 15.2 (7.9) a una DE leve: 19.8 (9). A pesar de ello, el único dominio del cuestionario IIEF15 que demuestra diferencia estadísticamente significativa entre el grupo CPAP y el no CPAP, es la satisfacción sexual con una $p = 0.027$. Con estos resultados podemos decir que a los 3 meses hemos encontrado un incremento en la función eréctil del 30.3% en el grupo CPAP y del 13.4% en el grupo no CPAP a favor del tratamiento con CPAP.

En referencia al cuestionario SEAR no se identifican diferencias estadísticamente significativas ni entre el grupo CPAP respecto al no CPAP, ni dentro del propio grupo CPAP tras 3 meses de tratamiento. El único subdominio que refleja una mejoría en el grupo CPAP es la autoestima con un incremento de +6.1 (17.6) y una $p = 0.054$.

Tabla 9. Efecto del tratamiento con CPAP sobre la función eréctil (IIEF) (análisis por intención de tratar)

IIEF	NO CPAP (n=27)				CPAP (n=30)				P valor**	P valor***
	Inicial	Final	Cambio	P valor*	Inicial	Final	Cambio	P valor*		
Función eréctil	15.7 (9.1)	17.9 (9.1)	2.1 (5.9)	0.024	15.2 (7.9)	19.8 (9)	4.6 (7.9)	0.002	0.060	0.730
Función orgásmica	6.2 (4)	6.5 (3.9)	0.3 (3.8)	0.911	6.8 (3.4)	7.3 (3.5)	0.4 (3.6)	0.213	0.413	0.339
Deseo sexual	5.3 (2.4)	5.9 (2.2)	0.6 (1.5)	0.057	5.6 (1.4)	6.2 (2)	0.6 (1.7)	0.102	0.968	0.140
Satisfacción sexual	7.6 (4.5)	7.9 (4.9)	0.3 (4.1)	0.238	7.2 (4.1)	9.4 (4.7)	2.1 (4.3)	0.003	0.027	0.796
Satisfacción general	5.7 (2.5)	6 (2.4)	0.4 (1.6)	0.259	6.3 (2.4)	7.3 (2.3)	1 (2.2)	0.035	0.348	0.395

De los 35 NO CPAP y 40 CPAP que fueron randomizados, solo 27 NO CPAP y 30 CPAP tuvieron medidas de la función eréctil al finalizar el seguimiento. IIEF (Índice Internacional de Función Eréctil). Los p valores estadísticamente significativos se indican con negrita. * análisis apareado no paramétrico comparando las puntuaciones iniciales con las finales. ** análisis comparando los cambios entre NO CPAP y CPAP mediante Wilcoxon rank-sum test. *** Análisis comparando los cambios entre NO CPAP y CPAP mediante regresión lineal ajustada por edad, hábito tabáquico, IMC, situación laboral y cumplimiento CPAP (>=4h).

Tabla 10. Efecto del tratamiento con CPAP sobre cuestionario SEAR (análisis por intención de tratar)

SEAR	NO CPAP (n=27)				CPAP (n=30)				P valor**	P valor***
	Inicial	Final	Cambio	P valor*	Inicial	Final	Cambio	P valor*		
Relaciones sexuales	58.8 (18.8)	61.7 (23.3)	2.9 (17.8)	0.370	58.6 (23.9)	64 (20.5)	5.3 (20.8)	0.138	0.602	0.589
Autoconfianza	62 (23.2)	66.2 (16.7)	4.2 (20.9)	0.087	62.6 (21.2)	66.5 (22.1)	3.9 (16.6)	0.083	0.811	0.941
Autoestima	59.7 (25.5)	61.6 (20.1)	1.9 (23)	0.334	58.4 (21.7)	64.4 (23.1)	6.1 (17.6)	0.054	0.483	0.896
Relaciones en general	69 (25.1)	75.5 (16.4)	6.5 (27.2)	0.193	71.1 (24.8)	70.7 (25.1)	-0.4 (20.5)	0.908	0.333	0.718
Score total	60.5 (19.2)	63.6 (19.1)	3.1 (16.6)	0.178	60.2 (20.3)	63.8 (21.3)	3.5 (17.5)	0.147	0.810	0.736

De los 35 NO CPAP y 40 CPAP que fueron randomizados, solo 27 NO CPAP y 30 CPAP tubieron medidas del test SEAR al finalizar el seguimiento. SEAR (Cuestionario de autoestima y relaciones). Los p valores estadísticamente significativos se indican con negrita. * análisis apareado no paramétrico comparando las puntuaciones iniciales con las finales. ** análisis comparando los cambios entre NO CPAP y CPAP mediante Wilcoxon rank-sum test. *** Análisis comparando los cambios entre NO CPAP y CPAP mediante regresión lineal ajustada por edad, hábito tabáquico, IMC, situación laboral y cumplimiento CPAP (>=4h).

Discusión

Este estudio se ha realizado con un doble propósito. En primer lugar determinar la prevalencia de DE en nuestra población diagnosticada por primera vez de SAOS. Así, la prevalencia que hemos obtenido es de un 51%, y además hemos observado que los pacientes con DE son de mayor edad, tienen un mayor índice de cintura/cadera, están más plurimedicados y tienen unos niveles de glucosa en sangre superiores respecto a los pacientes no DE. En segundo lugar hemos randomizado la población con DE en dos grupos, los que han recibido tratamiento con CPAP durante 3 meses y los que no. Así observamos que la CPAP mejora la función eréctil, la satisfacción sexual y la satisfacción general. La única esfera que muestra resultados estadísticamente significativos entre el grupo CPAP y no CPAP es la satisfacción sexual, aunque la función eréctil está al límite de la significación estadística. Esto puede ser debido a las dificultades en la obtención de tamaño muestral que estaba planificado inicialmente. Donde la CPAP no ha demostrado ningún impacto en los pacientes SAOS con DE tras 3 meses de tratamiento es a nivel hormonal y analítico. En cuanto a la esfera de la psicología, aunque los resultados no son estadísticamente significativos, sí que hay una mejora en la autoestima tras 3 meses de tratamiento con CPAP.

Según estudios previos, la DE está asociada a la edad, la obesidad, el abuso de drogas y la plurimedicación. También es muy frecuente en patologías crónicas como la diabetes mellitus (hasta 75%), la HTA (46.5%) [92], las cardiopatías y la insuficiencia renal crónica [93]. Por eso en nuestro estudio hemos seleccionado un grupo de pacientes SAOS sin los factores de riesgo claramente conocidos para desarrollar DE excluyendo todos aquellos con HTA, DM y patologías crónicas muy avanzadas o no controladas, además de los varones mayores de 70 años y los pacientes con alguna drogadicción. Después de hacer este primer cribaje la prevalencia de DE en nuestra población SAOS de estudio ha sido de 51%, quizá inferior a la encontrada en otros estudios como el de Giner et. al. [91] y Budweiser et. al. [90], donde en ambos la prevalencia de DE fue del 69%, aunque en ellos no fueron tan restrictivos a la hora de incluir a los pacientes

con patologías crónicas conocidas o edades mayores a 70 años, entre otros.

En nuestra población SAOS, sí que hemos encontrado mayor prevalencia de DE en pacientes de mayor edad, que a su vez son los que están jubilados. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el peso, talla o IMC, ya que todos los pacientes tienen un IMC que está dentro del rango de obesidad ($IMC > 30$), pero sí hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa en cuanto al índice cintura/cadera siendo mayor en los pacientes SAOS con DE. Por lo tanto, la obesidad central la podemos considerar un factor de riesgo independiente para la DE, tal y como también afirmaron Lee et.al. y Park et. al. [94,95].

El índice de cintura/cadera es una medida fácil de obtener en la práctica clínica diaria, puede ser tanto un dato para predecir la presencia de DE en los varones, como una forma de seguimiento de la disminución de riesgo de DE en caso de pérdida de peso del paciente.

Una posible causa del aumento del índice cintura/cadera podría ser debido a la disminución de los niveles de testosterona presente en los pacientes SAOS, que produce una disminución de la lipólisis y que al cabo del tiempo acaba aumentando la grasa visceral y el perímetro abdominal [96].

En cuanto a medicación, hemos observado que los pacientes SAOS con DE, a pesar de tener sus enfermedades controladas, consumen mayor número de fármacos, concretamente un 29 % más que los pacientes SAOS sin DE, siendo los fármacos con diferencias estadísticamente significativas los hipotensores, hipolipemiantes y antidiabéticos orales. No hemos encontrado diferencias en el consumo de insulina ya que sólo 3 del total de pacientes incluidos utilizan insulina, ello significa que los diabéticos más graves no se han incluido en este estudio. En definitiva, estamos ante una población que a pesar de tener controlados los principales factores de riesgo cardiovascular [10], sufre mayor prevalencia de DE, ya sea por los efectos de la propia plurimedicación o por los cambios a nivel de disfunción endotelial generados por las patologías de base. Como ya sabemos, la DE es un signo centinela de enfermedad cardiovascular, y a todos los pacientes

con DE hay que considerarlos potenciales cardiopatas hasta que no se demuestre lo contrario [58].

A nivel analítico no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sin DE y con DE. El único valor que ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa entre ambos es la glucosa ($p = 0.024$) sin ser clínicamente relevante. Y los únicos valores que superan discretamente los límites de normalidad son los triglicéridos, siendo su valor de referencia 150 mg/dL y nosotros hemos obtenido una media de 153 mg/dL en el grupo no DE y de 154 mg/dL en el grupo con DE. Ello traduce que todos los pacientes del estudio presentan un buen control de los factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, dislipemia) aunque sea por los efectos de la medicación, que era uno de los objetivos de los criterios de inclusión.

En referencia a los niveles hormonales, por la literatura previa sabemos que con la edad, los niveles de testosterona total disminuyen y los niveles de SHBG aumentan, dejando por lo tanto menor cantidad de testosterona libre que es la sexualmente activa [97]. Además, sabemos que el hipogonadismo asociado a la edad, o sea, la menor producción de hormonas masculinas, va ligado a obesidad y a patologías crónicas [58], considerando el SAOS como una de ellas.

En cuanto a los niveles hormonales vemos como todos los pacientes incluidos en el estudio, tanto con DE como sin DE, tienen la testosterona por debajo de los límites de normalidad. Se considera testosterona normal > 12 nmol/L y testosterona límite entre 8-12 nmol/L. Ello indica que esta disminución de la testosterona va más ligada al propio SAOS y a la obesidad (todos nuestros pacientes tienen una media de IMC > 30) que a la DE. De hecho disponemos de literatura previa donde se afirma que el déficit de andrógenos está asociado de forma independiente al SAOS y que hasta un 40% de varones con SAOS tienen niveles de testosterona dentro de lo que se considera rango de hipogonadismo [98]. Ese hecho es producido básicamente por la fragmentación del sueño [99]. Además sabemos que el hipogonadismo es más frecuente en población con comorbidades, como sería nuestro caso en que estamos estudiando

SAOS severos, además de obesidad, que es todo nuestro grupo de estudio [100].

Donde sí encontramos diferencias estadísticamente significativas es en los niveles de sHBG y testosterona libre. Los niveles de sHBG son superiores en los pacientes con DE, 33.2 nmol/L frente a los 28.9 nmol/L de los SAOS sin DE con una $p:0.058$, y el nivel de testosterona libre es inferior en el grupo con DE, 32.8% frente al 37.4% de los SAOS sin DE con una $p:0.066$, hallazgo que va a favor de la presencia de DE a pesar que tanto en el grupo DE como no DE los niveles de testosterona libre se encuentran dentro del rango de normalidad (24.3-110.2%). Estas diferencias se pueden explicar mayoritariamente por la edad, superior en el grupo con DE, ya que los niveles de sHBG aumentan y la testosterona disminuye con el paso de los años, dejando por lo tanto menor cantidad de testosterona libre disponible circulando [97].

En nuestra población SAOS incluída en el estudio no se encuentra alteración en los niveles de prolactina, ni LH ni FSH, eso puede ser debido a que en nuestra población los niveles de testosterona hormonalmente activa están dentro de los valores de normalidad y por lo tanto no se activan las gonadotrofinas. Eso difiere de algún estudio donde se sugiere que la presencia de SAOS en varones puede estar asociada con disfunción del eje hipotálamo-hipofisario [98].

En los resultados del test IIEF 15 y en el cuestionario SEAR, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo no DE y DE de toda la población de nuestro estudio. El apartado de función eréctil del cuestionario IIEF15 es el que hemos utilizado como criterio de clasificación de nuestra población de estudio entre no DE y DE, por lo tanto es de esperar que este resultado sea estadísticamente significativo entre los dos grupos. Lo que llama la atención es que todas las demás esferas de evaluación de los cuestionarios, es decir, la función orgásmica, el deseo sexual, la satisfacción sexual y la satisfacción general del cuestionario IIEF15, y las relaciones sexuales, la autoconfianza, la autoestima y las

relaciones en general del cuestionario SEAR, muestren también diferencias significativas. Esta alta correlación entre la función eréctil y la autoconfianza también se ha encontrado en otros estudios [101, 102].

Efectos de la CPAP

En nuestro estudio observamos que todos los pacientes con DE incluidos presentan mejoría de su función eréctil a los 3 meses de seguimiento, siendo del 30.3% en el grupo CPAP y del 13.4% en el grupo no CPAP. Por lo tanto, esta mejoría es más significativa en los que reciben CPAP, llegando a tener una puntuación de 19.8 en la esfera que evalúa la función eréctil dentro del cuestionario IIEF15. Este resultado es similar al obtenido por Taskin et. al. [103] que consiguió una puntuación de 19.06+/-3.94 tras el tratamiento con CPAP durante un mes a un grupo de pacientes SAOS severos. A pesar de la mejoría, en ambos estudios los pacientes están dentro del rango de DE del cuestionario IIEF15 ya que su resultado no llega al valor que se considera no DE, es decir >25. En el estudio de Budweiser et. al. en los SAOS severos, tampoco se demuestra que la función eréctil llegue a los valores de normalidad aunque mejora tras el tratamiento con CPAP; y mientras nosotros encontramos diferencias estadísticamente significativas en la satisfacción sexual, en el estudio de Budweiser estas diferencias aparecen en la función orgásmica, deseo sexual y satisfacción global [83]. Este estudio de Budweiser, de tipo observacional, es el único que evalúa los efectos de la CPAP sobre la DE a largo plazo, se trata de un trabajo hecho en 2 fases, una primera en que reclutaron todos los pacientes susceptibles de padecer SAOS y antes de la PSG les pasaron el cuestionario IIEF15, con un resultado del 66.1% de DE; a los 36 meses, enviaron por email el mismo cuestionario a estos pacientes obteniendo una respuesta del 28.4 % y entre estos un 61.5% tenían DE, aunque eran todos candidatos a utilizar CPAP solo lo hicieron el 67.5% de los pacientes de forma regular, eso se tradujo en un 4.6% de incremento de la función eréctil, inferior al nuestro que fue del 30.3% en el grupo CPAP i del 13.4% en el grupo no CPAP. Es de destacar que el estudio en términos de diseño más similar al nuestro es el de Melehan et. al. publicado en 2018 [113]; se trata

de un estudio randomizado en que se evalúa a pacientes SAOS con DE diagnosticada por el IIEF15. Lo que se compara es el efecto de la CPAP versus la CPAP placebo, y tras 3 meses de tratamiento se ha observado un incremento en la satisfacción sexual, y un aumento en la función eréctil esta última sin llegar a obtener valores de significación estadística, igual como nos ha sucedido a nosotros. Tanto los estudios randomizados como el de Zhang et. al.[114] o el de Pastore et.al. [115], como otros observacionales como el de Li Z. et. al.[116] o el de Husnu et. al. [117] y Karkoulias K. et. al. [118] en que se ha evaluado el efecto de la CPAP entre 1 y 3 meses en pacientes con DE evaluada por el cuestionario IIEF5, en todos ellos se ha demostrado mejoría en la función eréctil; no se ha podido demostrar ningún cambio en las otras esferas de la función sexual por haber utilizado el cuestionario abreviado. Existen otros autores como Margel et. al. [104] que también han demostrado mejoría de la función eréctil tras el tratamiento con CPAP, aunque también detectaron un subgrupo de pacientes con empeoramiento de la función eréctil tras el inicio de CPAP, pero fue debido a un no cumplimiento del tratamiento. El único estudio que no ha demostrado incremento en la función eréctil con la CPAP ha sido el de Shin. et. al. [119], aunque si encontraron mejoría en los pacientes tratados quirúrgicamente (uvuloplastia). A pesar que se ha demostrado mejoría de la función eréctil con CPAP en pacientes SAOS, esta mejoría es mayor si se utiliza sildenafil sólo para esta finalidad, tal y como se ha demostrado en el estudio de Li et.al. [105] o en el de Perimenis et. al. [106] aunque la mejoría es aún mayor si se combinan las dos terapias, el sildenafil y la CPAP como ha demostrado Perimenis et. al. [107]. A pesar del doble tratamiento, hasta un tercio de los pacientes refieren estar insatisfechos con los resultados, y por lo tanto habrá que buscar otras alternativas de tratamiento. De todas maneras, el tratamiento con CPAP, debido a su mejora en el SAOS también ofrece otros beneficios a nivel sistémico que no ofrece el tratamiento con sildenafil solo.

El hecho que veamos una ligera mejora en la función eréctil en el grupo no CPAP de nuestro estudio, pasando de un valor de 21.2 a 22.2 en el subdominio del cuestionario IIEF15, puede ser debido a que el paciente,

que consulta al hospital por un tema de apnea del sueño, por el hecho de preguntarle por su función sexual que hasta ahora no le había supuesto ningún motivo de consulta, haga consciencia de ella y cambie su actitud frente al problema.

Lo que sí vemos muy claro es una mejoría en la satisfacción general y en la satisfacción sexual de los pacientes tratados con CPAP, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en la satisfacción sexual respecto al grupo no CPAP, que en definitiva puede significar mayor calidad en su vida sexual, incluso más que la simple mejora física (erección) del problema. Además, los efectos de la CPAP, según los resultados de nuestro estudio, también mejoran los ronquidos, la calidad del sueño, y eso puede tener una relación directa con el descanso de la pareja y por lo tanto mejorar las relaciones íntimas.

En referencia al cuestionario SEAR, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo CPAP y no CPAP. Eso puede significar que el estado psicológico del paciente no es el principal factor desencadenante de la DE en la población SAOS, sino que los trastornos metabólicos están más implicados en el desarrollo de la DE y por lo tanto su mejoría implicará también mejoría de la función eréctil [103].

A nivel hormonal no detectamos cambios en los pacientes tratados con CPAP respecto a los no CPAP sin haber diferencias estadísticamente significativas entre la testosterona, sHBG o la testosterona libre. El único valor que muestra una diferencia significativa es la LH, siendo mayor en el grupo CPAP. Eso podría ser debido a una estimulación del eje hipotálamo-hipofisario para aumentar la secreción de LH y que esta a su vez estimule la secreción de testosterona por parte de las células intersticiales de Leydig localizadas a nivel testicular, encargadas de la síntesis del 95% de la testosterona total. A pesar de la diferencia, los valores de LH en ambos grupos se encuentran dentro de la normalidad, por lo que alomejor se necesitaría un mayor número de pacientes o un mayor tiempo de tratamiento con CPAP para poder llegar a resultados más concluyentes.

Relación entre el SAOS y la DE

La relación entre el SAOS y la DE está demostrada tal y como hemos visto en estudios previos [79, 90]. También se sabe que los picos de testosterona se producen durante la fase REM del sueño, que es la más afectada en el SAOS [108]. Esta afectación de la fase REM produce una disminución de los niveles de testosterona, tal y como hemos encontrado nosotros, viendo que todos nuestros pacientes presentan un valor de testosterona < 12 nmol/L. Esta disminución de la testosterona produce una disminución de la lipólisis [109], favoreciendo un acúmulo de grasa visceral y un aumento del perímetro abdominal que en este estudio hemos visto que es factor de riesgo para DE ya que los pacientes con DE presentan mayor índice cintura/cadera. Al mismo tiempo, la obesidad es un factor de riesgo de SAOS y por lo tanto un desencadenante indirecto de DE.

Durante la fase REM del sueño generalmente se produce un aumento de la actividad parasimpática y una disminución del tono simpático [110], favoreciendo las erecciones nocturnas espontáneas. Por lo tanto, pensamos que la tumescencia peneana durante el sueño está asociada a estos cambios autonómicos [108]. Como en el SAOS esta fase REM está alterada, se produce una disminución de la oxigenación del tejido cavernoso y esta disminución de las erecciones protectoras puede ser factor de riesgo de DE [11]. Al mismo tiempo, la hipoxia cavernosa de forma crónica puede desencadenar una reacción de las citoquinas favoreciendo una colagenización y fibrosis tisular, responsable también de la DE [111]. En base a eso, podríamos pensar que un tratamiento con CPAP podría frenar o incluso revertir los efectos deletéreos que tiene el SAOS sobre la función eréctil. En nuestro estudio randomizado sólo hemos podido demostrar mejoría en la función eréctil tras tres meses de tratamiento con CPAP, aunque sin ser el resultado estadísticamente significativo. Este hallazgo puede ser explicado en parte por el tipo de pacientes incluídos en el estudio, o sea, personas que consultan al hospital por un tema totalmente distinto a la disfunción eréctil, que es la apnea del sueño, y se encuentran que se les pregunta por una serie de ítems que en principio a ellos no les supone ningún problema. El hecho que se les haga conscientes que

además del SAOS tienen otro problema, les puede hacer cambiar de actitud frente a su vida sexual y de ahí se podría explicar la leve mejoría que presentan todos los pacientes del estudio frente a la función eréctil tanto los que reciben CPAP como los que no. Otro factor a tener en cuenta en los resultados es el tiempo de tratamiento con CPAP, de sólo 3 meses de estudio limitado por el comité de ética. Probablemente, tras mayor tiempo de tratamiento podríamos pensar que habría mejores resultados en la función sexual de nuestros pacientes.

Implicaciones para la clínica

Según nuestros resultados, creemos que a todos los pacientes que consultan por DE se les debería preguntar por su calidad del sueño y la posible somnolencia diurna, ya que pueden ocultar un SAOS, y viceversa, a todos los pacientes que son diagnosticados de SAOS se les debería preguntar por su vida sexual ya que aunque cada vez cuesta menos hablar del tema, aún sigue siendo un tema tabú entre algunas personas de nuestra sociedad, y por lo tanto se les hace difícil hablar de este tema especialmente con un profesional sanitario al que ven de forma puntual. De esta forma conseguiríamos captar más pacientes y mejorar de forma sinérgica los problemas ya que sumando tratamientos, por ejemplo inicio de CPAP, disminución de peso para mejorar el índice cintura/cadera y añadiendo de forma puntual o continuada tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, vardenafil, tadalafilo o avanafil) para la función eréctil, podríamos conseguir mejores resultados y al mejorar mayor adherencia a los tratamientos.

Otro aspecto importante sería utilizar el IMC para detectar pacientes SAOS y el índice cintura/cadera como predictor de DE y también como dato de cara a la evolución. Esos datos pueden ser signos a tener en cuenta además de por los especialistas en las materias que estamos tratando (urología y neumología), por los médicos de atención primaria que tienen un contacto más estrecho y habitual con sus pacientes.

Finalmente decir que en una especialidad médico-quirúrgica, como es la urología, sería interesante poder predecir la presencia de SAOS en nuestros pacientes candidatos a cirugía ya que esto está asociado a mayores problemas perioperatorios. Habitualmente pueden ser los anestesiólogos quienes detectan esta sospecha de SAOS con mayor facilidad.
[111]

Este estudio dispone de los siguientes **puntos fuertes**:

- Los pacientes incluidos son todos SAOS de nuevo diagnóstico de nuestra área de influencia y a los que se les ha realizado una polisomnografía o poligrafía respiratoria completa.
- La exclusión de entrada de todos los pacientes con factores de riesgo bien conocidos de DE como enfermedades cardiovasculares, patologías crónicas (ERC), procesos que afectan la zona pélvica (cáncer de próstata, cáncer de recto...), adicción a las drogas y edad mayor a 70 años, con la intención de estudiar la relación entre SAOS y DE sin factores de confusión.
- El estudio completo de los pacientes SAOS con y sin DE, incluyendo datos sociodemográficos, antropométricos, variables hormonales, bioquímicas, clínicas y farmacológicas.
- El uso de un estudio randomizado para evaluar los potenciales efectos de la CPAP sobre la DE.

Las **limitaciones** de este estudio son las siguientes:

- La menor prevalencia de DE en nuestra población de estudio respecto a la esperada, ha hecho que no podamos alcanzar el número deseado de pacientes aleatorizados. Este factor ha hecho disminuir el poder estadístico del estudio randomizado sobre los efectos de la CPAP en la población con DE respecto a los que no reciben CPAP. A pesar de no haber llegado al número de pacientes deseado, es muy poco probable que hubiéramos conseguido demostrar diferencias en los resultados obtenidos a nivel de perfil analítico (bioquímico y hormonal) o aspectos psicológicos.

- El tiempo de seguimiento de 3 meses de tratamiento con CPAP, limitado por factores éticos, no permite conocer los efectos de la CPAP sobre la DE en la población SAOS a largo plazo.

Conclusiones

- 1- La prevalencia de DE entre los pacientes SAOS de nuevo diagnóstico del 51%. Hay que destacar que se han excluido todos aquellos individuos con claros factores de riesgo conocidos para padecer DE como, enfermedades crónicas, cirugías pélvicas, factores de riesgo cardiovascular no controlados, adicción a las drogas, etc.
- 2- Las principales diferencias entre los pacientes SAOS con DE y sin DE son que aquellos con DE son de mayor edad, están más plurimedcados y tienen un mayor índice cintura/cadera.
- 3- Tras 3 meses de tratamiento con CPAP los pacientes han presentado una mejoría significativa de su satisfacción sexual y una mejoría de su función eréctil aunque ésta última no ha llegado al rango de normalidad. Hemos visto un incremento en la función eréctil del 30.3 % en el grupo CPAP y del 13.4 % en el grupo no CPAP.
- 4- El tratamiento con la CPAP durante 3 meses no ha demostrado cambios a nivel analítico, hormonal ni en el perfil psicológico de nuestros pacientes.

Por lo tanto, podemos decir que este estudio confirma la existencia de una relación entre SAOS y DE. Por ello, a todos los pacientes que acudan a nuestra consulta por DE se les debería preguntar por los síntomas de SAOS, y viceversa, a todos los pacientes que acuden a la consulta por problemas de apnea del sueño se les debería entrevistar sobre su función sexual, para así poder dar mejores opciones terapéuticas y en definitiva de mejora de la calidad de vida de nuestra población.

Anexos

- *Cuestionario IIEF15 (pág 76-77)*
- *Cuestionario SEAR (pág 78)*
- *Consentimiento informado del biobanco (pág 79-81)*
- *Consentimiento informado del estudio (pág 82-83)*
- *Test Epworth (pág 84-85)*
- *Cuaderno de recogida de datos (pág 86-95)*

INDICE INTERNACIONAL DE FUNCION ERÉCTIL - IIEF -

Iniciales del paciente _____ N° identificación _____ Fecha _____

¿Es usted sexualmente activo (definitivo como actividad sexual con pareja o estimulación manual)?

SI

NO

En caso afirmativo, por favor cumplimente el cuestionario relativo a su actividad sexual. (en cada pregunta, marque sólo una casilla).

	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	CASI NUNCA ó NUNCA	MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES	LA MITAD DE LAS VECES	MAS DE LA MITAD DE LAS VECES	CASI SIEMPRE ó SIEMPRE
1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia logró una erección durante la actividad sexual ^B ?	0	1	2	3	4	5
2. Durante las últimas 4 semanas, cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual ^D , ¿con qué frecuencia fue suficiente la rigidez para la penetración?	0	1	2	3	4	5
3. Durante las últimas 4 semanas, al intentar una relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia logró penetrar a su pareja?	0	1	2	3	4	5
4. Durante las últimas 4 semanas, durante la relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia logró mantener la erección después de la penetración?	0	1	2	3	4	5

	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	EXTREMADAMENTE DIFÍCIL	MUY DIFÍCIL	DIFÍCIL	ALGO DIFÍCIL	SIN DIFICULTAD
5. Durante las últimas 4 semanas, durante la relación sexual ^A , ¿Cuál fue el grado de dificultad para mantener la erección hasta completar la relación sexual?	0	1	2	3	4	5

	NINGUNA	1-2 VECES	3-4 VECES	5-6 VECES	7-10 VECES	11 ó MAS
6. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces intentó una relación sexual ^A ?	0	1	2	3	4	5

	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	CASI NUNCA ó NUNCA	MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES	LA MITAD DE LAS VECES	MAS DE LA MITAD DE LAS VECES	CASI SIEMPRE ó SIEMPRE
7. Durante las últimas 4 semanas, cuando intentó una relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia resultó satisfactoria para usted?	0	1	2	3	4	5

A = Acto sexual;

Se define como la penetración de la pareja.

B = Actividad sexual;

Incluye el acto sexual, caricias juegos anteriores al acto y la masturbación.

C = Eyacular;

Se define como la expulsión de semen del pene (o la **sensación** de hacerlo).

D = Estimulación sexual;

Incluye situaciones como juegos amorosos con una pareja o mirar fotos eróticas, etc.

INDICE INTERNACIONAL DE FUNCION ERÉCTIL - IIEF - (cont.)

	NO REALICE EL ACTO	NO DISFRUTE NADA	NO DISFRUTE MUCHO	DISFRUTE ALGO	DISFRUTE BASTANTE	DISFRUTE MUCHO
8. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto ha disfrutado de la relación sexual ^A ?	0	1	2	3	4	5
	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	CASI NUNCA ó NUNCA	MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES	LA MITAD DE LAS VECES	MAS DE LA MITAD DE LAS VECES	CASI SIEMPRE ó SIEMPRE
9. Durante las últimas 4 semanas, durante la estimulación ^C o la relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia eyaculó ^C ?	0	1	2	3	4	5
10. Durante las últimas 4 semanas, durante la estimulación ^C o la relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia tuvo una sensación de orgasmo ^C (con o sin eyaculación)?	0	1	2	3	4	5

Las siguientes dos preguntas se refieren al deseo sexual, definido como una sensación que puede ser un deseo de tener una experiencia sexual (por ejemplo, masturbación o relación sexual), un pensamiento sobre una relación sexual o un sentimiento de frustración por no tener una relación sexual.

	CASI NUNCA ó NUNCA	EN ALGUNOS MOMENTOS	BUENA PARTE DEL TIEMPO	LA MAYOR PARTE DEL TIEMPO	CASI SIEMPRE ó SIEMPRE
11. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha sentido un deseo sexual?	1	2	3	4	5
	MUY BAJO ó NULO	BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO
12. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo calificaría su nivel de deseo sexual?	1	2	3	4	5
	MUY INSATISFECHO	BASTANTE INSATISFECHO	NI SATISFECHO NI INSATISFECHO	BASTANTE SATISFECHO	MUY SATISFECHO
13. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuál ha sido el grado de satisfacción con su vida sexual en general?	1	2	3	4	5
14. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuál ha sido el grado de satisfacción con la relación sexual con su pareja?	1	2	3	4	5
	MUY BAJO ó NULO	BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO
15. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo calificaría la confianza que tiene en poder lograr y mantener una erección?	1	2	3	4	5

A = Acto sexual;

Se define como la penetración de la pareja.

B = Actividad sexual;

Incluye el acto sexual, caricias juegos anteriores al acto y la masturbación.

C = Eyacular;

Se define como la expulsión de semen del pene (o la sensación de hacerlo).

D = Estimulación sexual;



Incluye situaciones como juegos amorosos con una pareja o mirar fotos eróticas, etc.

Cuestionario de Autoestima y Relaciones (Versión Española del cuestionario SEAR)

Por favor, al responder a las siguientes cuestiones, piense en las 4 últimas semanas.

Escoja una sola respuesta para cada cuestión y señale la casilla con una X.

	Casi siempre o siempre	La mayoría de las veces <i>(mucho más de la mitad de las veces)</i>	Algunas veces <i>(aproximadamente la mitad de las veces)</i>	Pocas veces <i>(mucho menos de la mitad de las veces)</i>	Casi nunca o nunca
1.- Me he sentido tranquilo al pensar en empezar cada relación sexual con mi pareja	5	4	3	2	1
2.- Me he sentido seguro de que mi erección duraría lo suficiente durante la relación sexual	5	4	3	2	1
3.- Me he sentido satisfecho de cómo he funcionado sexualmente	5	4	3	2	1
4.- He sentido que podría tener relaciones sexuales cuando surgieran de forma espontánea	5	4	3	2	1
5.- Me he sentido predispuesto a empezar yo las relaciones sexuales	5	4	3	2	1
6.- Me he sentido seguro de funcionar sexualmente	5	4	3	2	1
7.- Me he sentido satisfecho con nuestra vida sexual	5	4	3	2	1
8.- Mi pareja se ha sentido descontenta con la calidad de nuestras relaciones sexuales	5	4	3	2	1
9.- Me he sentido bien conmigo mismo	5	4	3	2	1
10.- Me he sentido como un hombre completo	5	4	3	2	1
11.- Estuve propenso a sentir que soy un fracasado	5	4	3	2	1
12.- Me he sentido seguro de mi mismo	5	4	3	2	1
13.- Mi pareja se ha sentido satisfecha con nuestra relación en general	5	4	3	2	1
14.- Me he sentido satisfecho con nuestra relación en general	5	4	3	2	1
	Muy satisfecho	Bastante satisfecho	Ni insatisfecho ni satisfecho	Bastante insatisfecho	Muy insatisfecho
¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de su vida con su grado de erección actual?	5	4	3	2	1

 	Consentimiento informado para el procesamiento y custodia de las muestras biológicas del biobanco del “Institut de Recerca Biomèdica de Lleida” (IRBLLeida)	
	Código muestra:	Página 79 de 114

1) Descripción y objetivo del procesamiento y almacén de muestras biológicas

El biobanco IRBLLeida, situado dentro del Hospital Universitario Arnau de Vilanova, es un banco de muestras biológicas (suero, plasma, ADN, ARN) donde se procesa y se almacena las muestras obtenidas de pacientes con distintas enfermedades. Para un adecuado avance en la investigación biomédica y para permitir a los investigadores disponer de las muestras y conocer más sobre vuestra enfermedad es necesario que las muestras que ha cedido para el proyecto de investigación: _____

_____ bajo la dirección del investigador principal Dr/Dra: _____

puedan ser procesadas y almacenadas en el biobanco IRBLLeida.

Cuando el investigador finaliza el estudio las muestras biológicas pueden ser destruidas o cedidas a la institución y almacenadas para poder ser utilizadas en investigaciones ulteriores.

Para introducir las muestras en el biobanco es necesario su autorización. Este procedimiento no implica ningún riesgo añadido.

En el caso que decida ceder el material biológico obtenido para poder realizar otro tipo de investigación, todos sus datos serán codificados a fin de mantener la confidencialidad en su utilización, como está previsto en la legislación vigente (Ley 14/2007 de investigación biomédica y la ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal).

En cualquier momento puede revocar su consentimiento y solicitar la eliminación de sus datos personales y muestras que estén almacenadas en el biobanco sin ningún tipo de discriminación.

Le pedimos que firme esta hoja en señal de consentimiento para que las muestras biológicas sean:

- 1. Destruídas en finalizar el estudio previsto
- 2. Cedidas a la institución y almacenadas para futuras investigaciones
- 3. Cedidas y almacenadas para futuras investigaciones con la posibilidad que puedan acceder otras instituciones o investigadores

En el caso de aceptar los puntos 2 y 3 del apartado anterior y que estas investigaciones proporcionen datos que le puedan interesar a usted o su familia:

- 1. Quiero ser informado
- 2. No quiero ser informado

2) Declaración del donante

Manifiesto que he recibido y comprendido la información que se me ha proporcionado, que he podido formular preguntas y que se han solucionado todas mis dudas y, por lo tanto, **doy mi consentimiento voluntariamente para el procesamiento y almacenaje de mis muestras biológicas, como he señalado anteriormente, al biobanco IRBLleida.**

Apellidos: Nombre:
NHC: Fecha nacimiento: Sexo:
Dirección:

Lleida, de de 20.....

EL / LA MÉDICO (Nombre, Apellidos y Núm. Colegiado)	EL / LA PACIENTE	EL / LA REPRESENTANTE LEGAL Y GRADO DE PARENTESCO, FAMILIAR, ETC. (Nombre, Apellidos y DNI)

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO		
Yo,.....revoco mi consentimiento de participación en el Biobanco que firmé con fecha.....		
EL / LA MÉDICO (Nombre, Apellidos y Núm. Colegiado)	EL / LA PACIENTE	EL / LA REPRESENTANTE LEGAL Y GRADO DE PARENTESCO, FAMILIAR, ETC. (Nombre, Apellidos y DNI)
Lleida, a.....de.....de 20.....		

Consentimiento informado

Título del proyecto: Impacto del Síndrome de la Apnea obstructiva del Sueño en la Disfunción Eréctil.

Usted padece una enfermedad que se llama síndrome de apnea obstructiva del sueño. Las apneas durante el sueño consisten en episodios repetidos de obstrucción de la garganta durante el sueño que ocasionan la aparición de paradas respiratorias repetidas. Los síntomas más frecuentes son los ronquidos entrecortados y las pausas respiratorias detectadas por el/la compañero/a, y con frecuencia, el cansancio y la somnolencia diurna. Los casos severos de esta enfermedad que cursan con una sintomatología clara y se tratan mediante la aplicación de una mascarilla en la nariz durante el sueño, conectada a un compresor que produce un chorro de aire que, al entrar en la garganta, impide que se produzcan las paradas respiratorias. Este tratamiento es ampliamente utilizado en todo el mundo y en España lo usan regularmente más de 50.000 pacientes. La CPAP es un tratamiento seguro y bien tolerado con muy escasos efectos secundarios, en general, carácter leve y que carece de contraindicaciones relevantes.

Diferentes estudios han evidenciado que esta enfermedad está asociada a la aparición de disfunción eréctil (impotencia) así como otros trastornos derivados de la disfunción endotelial.

Durante su estancia en el hospital se le realizará una toma de tensión arterial (TA) y una analítica sanguínea (A/S), también se le darán 2 cuestionarios que deberá rellenar y entregar a la visita de control (Consulta Unidad de Sueño. Hospital de Santa Maria). Además se obtendrá una muestra de sangre para su almacenamiento en el Biobanco del IRBLleida. Dichas muestras serán utilizadas en este proyecto y en otros de la misma línea de investigación llevados a cabo por el grupo de investigación responsable del presente proyecto. Tras valorar los resultados del cuestionario que permiten diagnosticar y conocer el grado de disfunción eréctil, en el caso de que confirmen la presencia de dicha condición médica, usted será aleatorizado para la decisión del tratamiento con CPAP de acuerdo con las indicaciones del equipo de neumología, y a los 3 meses deberá repetir los estudios (estudio del sueño, A/S, TA, peso y talla, además de rellenar los cuestionarios).

Antes de aceptar participar en el estudio debe conocer que usted no tiene ninguna obligación de participar y que es totalmente voluntario. Si decidiera no participar, esto no afectará a su cuidado médico ni a las decisiones sobre su tratamiento. Su doctor le responderá a todas aquellas preguntas que se le planteen. Usted tras ser informado acerca del estudio (régimen de visitas, procedimientos, tratamiento, beneficios, posibles efectos adversos de la instauración del tratamiento y la posibilidad de ser finalmente o no incluido en el estudio) ha consentido participar en él.

El presente estudio seguirá las directrices y los principios de la Declaración de Helsinki y de Conducta Ética para la Investigación con Seres Humanos. Asimismo se velará para que se cumpla en todo momento lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Se garantizará la total confidencialidad de los mismos y la identidad de los participantes. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de todos los centros participantes, la dirección del hospital y el Fondo sanitario de la Seguridad Social.

Si Ud. tiene alguna duda o problema, no dude en ponerse en contacto con la Unidad de Sueño del Hospital de Santa María llamando al teléfono 973 727222 (extensión 1683).

_____ me ha proporcionado una copia de este consentimiento informado.

Se me ha dado la oportunidad de preguntar sobre cualquier cuestión relacionada con el estudio. Me ha sido explicado que puedo decidir no participar en el estudio, sin que ello repercuta en el seguimiento de mi enfermedad ni en el tratamiento médico.

He leído y comprendido todo lo que se me ha explicado, y consiento en participar en el estudio bajo mi responsabilidad:

Firma del paciente _____

Fecha _____

Nombre del
paciente _____

Firma del investigador _____

Fecha _____

Nombre del investigador _____

ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH

INSTRUCCIONES

¿Llega a veces a dormir o a dormirse, y no sólo a sentirse cansado, en las siguientes situaciones?

Esta pregunta se refiere a su vida habitual durante los últimos meses. Incluso si usted no se ha encontrado recientemente en una de las siguientes situaciones, trate de imaginar cómo le podría haber afectado.

Elija de la siguiente escala la puntuación más apropiada para cada situación.

- 0 = no me dormiría nunca
- 1 = ligera posibilidad de dormirme
- 2 = mediana posibilidad de dormirme
- 3 = muchas posibilidades de dormirme

SITUACIÓN	PUNTUACIÓN
Sentado leyendo
Mirando la televisión
Sentado, inactivo en un lugar público (teatro, reunión)
Como pasajero en un coche circulando durante una hora sin pararse
Tumbado por la tarde para descansar, cuando las circunstancias me lo permite

Sentado hablando con alguien

Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol

En el coche parado algunos minutos en un atasco

PUNTUACIÓN GLOBAL

Gracias por su colaboración

Fecha: __/__/__

Firma:

**CUADERNOS DE RECOGIDA DE DATOS
ESTUDIO SAHS – DISFUNCIÓN ERÉCTIL**

DATOS PERSONALES

Nombre: _____

Código de estudio: DE_____

NHC: _____

Fecha de nacimiento: _____ (dd/mm/aaaa) Edad: _____

Teléfono: _____

Fecha de visita inclusión en el estudio: _____

GRUPO DE ESTUDIO	SAHS <u>CON</u> DISFUNCIÓN ERÉCTIL	SAHS <u>SIN</u> DISFUNCIÓN ERÉCTIL

ALEATORIZACIÓN	CONTROL	CPAP

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	SI	NO
Varón entre 18 y 70 años		
Diagnóstico nuevo de SAOS (índice de apnea-hipopnea/h \geq 20, evaluado por polisomnografía)		

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	SI	NO
Uso previo de CPAP, oxigenoterapia domiciliaria o ventilación mecánica no invasiva		
Enfermedad crónica previamente diagnosticada (enfermedad psiquiátrica, neoplasia, dolor crónico de cualquier origen, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica de moderada o grave intensidad, y cualquier otra enfermedad crónica limitante)		

IMPACTO DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Incapacidad psico-física para realizar los cuestionarios o colaborar con la realización de las pruebas		
Obstrucción nasal importante que impida el uso de la CPAP		
Enfermedad cardiovascular (a excepción de HTA y DM)		
Enf neurogénicas: Esclerosis múltiple, Enfermedad de Parkinson, discopatía vertebral, etc.		
Antecedentes de cirugía pélvica o retroperitoneal: Prostectomía radical, cirugía rectal, neo rectal, cistoprostatectomía radical, etc.		
Malformaciones congénitas o adquiridas: Enfermedad de Peyroné, hipospadias, epispadias, fractura peneana		
Alteraciones hormonales: hipogonadismo, hiperprolactinemia, hiper o hipotiroidismo, enfermedad de Cushing		
Consumo de drogas: enolismo, toxicomanía(cocaína, heroína, etc.)		
No obtención del consentimiento informado		

EXCLUSIÓN (si/no)	
--------------------------	--

Nota: Los pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y no cumplan ningún criterio de exclusión, serán incluidos en el estudio. Los pacientes que no cumplan los criterios de inclusión y/o cumplan algún criterio de exclusión, serán excluidos del estudio.

Observaciones:

ANTECEDENTES PERSONALES

	SI	NO
Pareja estable		

	SIN ESTUDIOS	ESTUDIOS PRIMARIOS	ESTUDIOS SECUNDARIOS	ESTUDIOS UNIVERSITARIOS
Nivel de estudios				

	PARADO	ACTIVO	JUBILADO
Situación laboral			

Profesión	
-----------	--

HÁBITOS TÓXICOS

	SI	NO	EXFUMADOR
Fuma			

Números de cigarros al día	
Años que lleva fumando	
Dosis (paquetes/año)	

Alcohol (si/no)	
Dosis (gr./día)	

EXPLORACIÓN FÍSICA

Talla (m)	
Peso (kg)	
IMC (kg/m ²)	
Circunferencia cuello (cm)	
Circunferencia cadera (cm)	

Circunferencia cintura (cm)	
Índice cintura/cadera	
TAS (mmHg)	
TAD (mmHg)	

CLÍNICA

	SI	NO
Somnolencia diurna		
Roncopatía		
Apneas presenciadas		
Nicturia		
Crisis asfícticas		
Cefalea matinal		
Sueño no recuperador		
Accidente de tráfico por somnolencia		
Alucinaciones		
Cataplexia		
Actividad motora		

NO

DE INICIO

DE MANTENIMIENTO

Insomnio			
----------	--	--	--

Tratamiento farmacológico:

-
-
-
-
-
-

ESTUDIO DEL SUEÑO

Fecha de la prueba: _____

	PSG	PCR HOSPITALARIA	PCR DOMICILIARIA
Prueba diagnóstica			

VARIABLES DE SUEÑO

Tiempo total de sueño (TTS) en min	
% TTS en supino	
Periodo total de registro (min)	
Tiempo fase 1 (%)	
Tiempo fase 2 (%)	
Tiempo fase 3-4 (%)	
Tiempo REM (%)	
Tiempo latencia REM	

IMPACTO DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Eficiencia (%)	
Indice de arousal (por hora)	
Indice de desat. \geq 3% (por hora de registro/sueño)	
Indice de Saturación superior al 4%.	
SatO2 minima	
SatO2 media	
% TTS SatO2 < 90%	
Nº total apneas + hipopneas	
Tiempo total en apnea/hipopnea	
IAH/h	
Epworth	
IAH en supino	
IAH en no supino	
Nº total apneas	
Duración media apneas	
Indice apneas	
Nº total apneas obstructivas y/o mixtas	
Indice apneas obstructivas y/o mixtas	
Nº total apneas centrales	
Indice apneas centrales	
Nº total hipopneas	
Duración media hipopneas	
Índice hipopneas	
Nº episodios de vigilia durante el sueño	

Duración de la vigilia en el sueño (min)	
PLM Derechos	
PLM Izquierdos	
Número total PLM	
Índice PLM por hora de registro	
Índice PLM por hora de sueño	
Índice arousal asociado a PLM	
Índice arousal (con eventos resp. Por hora sueño)	

ANALÍTICA DE SANGRE

Fecha de extracción de sangre inicial: _____

Fecha de extracción de sangre a los tres meses: _____

	VISITA INICIAL	VISITA A LOS 3 MESES (P3)
Leucocitos		
% Neutrófilos		
% Linfocitos		
Hematíes		
Hemoglobina		
Plaquetas		
Glucosa		
Colesterol total		
HDL		
LDL		

IMPACTO DEL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Triglicéridos		
Urato		
Creatinina		
Na		
K		
Proteínas		
GPT		
GGT		
PCR		
Testosterona		
sHBG		
Testosterona libre		
Prolactina		
LH		
FSH		
NO (óxido nítrico)		
Fc hipercoagulabilidad		
ADMA		
ICAM-1		
VCAM-1		
VEGF		

DIAGNÓSTICO

	LEVE	MODERADO	GRAVE
Gravedad SAHS			

TITULACIÓN CPAP

Fecha de inicio de tratamiento: _____

Presión (cm H ₂ O)	
Mascarilla (nasal / nasobucal)	
Humidificador (si / no)	

VISITA SEGUIMIENTO A LOS 3 MESES (P3)

Fecha de visita a los 3 meses: _____

Talla (m)	
Peso (kg)	
IMC (kg/m ²)	
Circunferencia cuello (cm)	
Circunferencia cadera (cm)	

Circunferencia cintura (cm)	
Índice cintura/cadera	
TAS (mmHg)	
TAD (mmHg)	

Cambios en el tratamiento farmacológico:

-
-
-
-

Cumplimiento CPAP:

Horas de cumplimiento de CPAP objetivas	
Horas de cumplimiento de CPAP subjetivas	
Epworth	
Adaptación	
Abandono	

RESULTADOS CUESTIONARIOS

	VISITA INICIAL	VISITA A LOS 3 MESES (P3)
Epworth		
SEAR		
IIEF2		

Bibliografía

- [1] American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd Edn. Darien, American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [2] Malhotra A, Berry RB, White DP. Central sleep apnea. In: Carney PR, Berry RB, Geyer JD, eds. Clinical Sleep Disorders. Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins, 2004; pp. 331–346.
- [3] Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res.* 1966 Feb;1(2):167-86
- [4] Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1235.
- [5] Joaquin Durán, Santiago Esnaola, Ramón Rubio, and Ángeles Iztueta. Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea and Related Clinical Features in a Population-based Sample of Subjects Aged 30 to 70 Yr. *American Journal of respiratory and critical care medicine.* VOL 163, 2001.
- [6] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015 Apr;3(4):310-8.
- [7] Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol.* 2005;99:1592-9.
- [8] Martínez-García, MA; Barbé Ferran. Obstructive Sleep Apnea: Epidemiology, Risk Factors, and Pathophysiology. Chapter. July 2012. DOI:10.1016/B978-1-4557-0792-8.00060-X
- [9] Wittert G . The relationship between sleep disorders and testosterone in men. *Asian J Androl.* 2014 Mar-Apr;16(2):262-5. Doi: 10.4103/1008-682X.122586
- [10] Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med.* 2013 Mar;1(1):61-72v

- [11] Karacan I, Karatas M. Erectile dysfunction in sleep apnea and response to CPAP. *J Sex Marital Ther.* 1995 Winter;21(4):239-47.
- [12] Sánchez-de-la-Torre M, Nadal N, Cortijo A, Masa JF, Duran-Cantolla J, Valls J, Serra S, Sánchez-de-la-Torre A, Gracia M, Ferrer F, Lorente I, Urgeles MC, Alonso T, Fuentes A, Armengol F, Lumbierres M, Vázquez-Polo FJ, Barbé F; Respiratory Medicine Research GroupThorax. Role of primary care in the follow-up of patients with obstructive sleep apnoea undergoing CPAP treatment: a randomised controlled trial. 2015 Apr;70(4):346-52. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206287.
- [13] Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009 Jun 15;5(3):263-76.
- [14] Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 718–26.
- [15] Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *Jama* 2000; 283: 1829–36.
- [16] Barbé F, Pericás J, Muñoz A, et al. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:18-22.
- [17] www.beverlyhillstmjheadachepain.com/sleep-apnea/diagnosing-sleep-apnea/mallampati-score/
- [18] Muniesa MJ, Huerva V, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez M, Jurjo C, Barbé F. The relationship between floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnoea. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:1387-90
- [19] The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, 2007

- [20] Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using The Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999 Oct 5;131(7):485-91.
- [21] Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2008 May;108(5):812-21.
- [22] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14:540-5.
- [23] Onen F, Moreau T, Gooneratne NS, Petit C, Falissard B, Onen SH. Limits of the Epworth Sleepiness Scale in older adults. *Sleep Breath.* 2013;17:343-50.
- [24] Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J Jr, Friedman L, Kapen S, Kapur VK, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP, Swick TJ, Wise MS; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep.* 2006 Mar;29(3):375-80.
- [25] Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2011 Dec 15;365(24):2277-86.
- [26] Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:887-95.
- [27] Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:173-8.
- [28] Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with

obstructive sleep apnea syndrome; evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials Arch Intern Med. 2007;167:757-64.

[29] Sawyer AM, Gooneratne N, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. Sleep Med Rev. 2011;15:343-56.

[30] Lettieri CJ, Shah AA, Holley AB, Kelly WF, Chang AS, Roop SA; CPAP Promotion and Prognosis-The Army Sleep Apnea Program Trial. Effects of a short course of eszopiclone on continuous positive airway pressure adherence: a randomized trial Ann Intern Med. 2009;151:696-702.

[31] Chervin RD, Theut S, Bassetti C, Aldrich MS. Compliance with nasal CPAP can be improved by simple interventions. Sleep. 1997;20:284-9.

[32] NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA. 1993 Jul 7;270(1):83-90.

[33] Ibañez M, Aguilar JJ, Maderal MA, Prats E, Farrero E, Font A, Escarrabill J. Sexuality in chronic respiratory failure: coincidences and divergences between patient and primary caregiver. Respir Med. 2001 Dec;95(12):975-9.

[34] Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Promoción de la Salud Sexual. Recomendación para la acción. Actas de una Reunión de Consulta convocada por la OPS y la OMS. Disponible en http://www.paho.org/Spanish/AD/FCH/AI/salud_sexual.pdf

[35] Gratzke C, Angulo J, Chitale K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, Simonsen U, Uckert S, Wespes E, Andersson KE, Lue TF, Stief CG. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med. 2010. 7:445

[36] McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2000 Oct;12 Suppl 4:S6-S11.

[37] Laumann EO, Michael RT, Gagnon JH. A political history of the national sex survey of adults. Fam Plann Perspect. 1994 Jan-Feb;26(1):34-8.

- [38] Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol.* 2000 Feb;163(2):460-3.
- [39] Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res.* 2000 Dec;12(6):305-11.
- [40] Andersen ML, Santos-Silva R, Bittencourt LR, Tufik S. Prevalence of erectile dysfunction complaints associated with sleep disturbances in Sao Paulo, Brazil: a population-based survey. *Sleep Med.* 2010 Dec;11(10):1019-24.
- [41] Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol.* 2001 Aug;166(2):569-74; discussion 574-5.
- [42] Kaminetsky J. Epidemiology and pathophysiology of male sexual dysfunction. *Int J Impot Res.* 2008 Jul;20 Suppl 1:S3-10.
- [43] Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP, Stief C. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol.* 2012 Aug;62(2):261-72.
- [44] Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP, Stief C. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol.* 2012 Aug;62(2):273-86.
- [45] Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D, Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei JT. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med.* 2008 Mar 20;358(12):1250-6.

- [46] Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, Guazzoni G, Menon M, Mottrie A, Patel VR, Van der Poel H, Rosen RC, Tewari AK, Wilson TG, Zattoni F, Montorsi F. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):418-30.
- [47] Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. *J Sex Med.* 2013 Feb;10 Suppl 1:53-64.
- [48] Kikuchi E, Nakashima J, Ando T, Nagata H, Miyajima A, Nakagawa K, Marumo K, Oya M. Prospective survey of erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2011 May;102(3):575-80.
- [49] Stember DS, Mulhall JP. The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy.* 2012 Mar-Apr;11(2):87-96.
- [50] Williams SB, Lei Y, Nguyen PL, Gu X, Lipsitz SR, Yu HY, Kowalczyk KJ, Hu JC. Comparative effectiveness of cryotherapy vs brachytherapy for localised prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Jul;110(2 Pt 2):E92-8.
- [51] Cordeiro ER, Cathelineau X, Thüroff S, Marberger M, Crouzet S, de la Rosette JJ. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Nov;110(9):1228-42.
- [52] Molina-Leyva A, Jiménez-Moleón JJ, Naranjo-Sintes R, Ruiz-Carrascosa JC. Sexual dysfunction in psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Apr;29(4):649-55.
- [53] Fan D, Liu L, Ding N, Liu S, Hu Y, Cai G, Xia G, Xin L, Wang L, Xu S, Xu J, Zou Y, Pan F. Male sexual dysfunction and ankylosing spondylitis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2015 Feb;42(2):252-7.
- [54] Duman DG, Biçakci E, Çelikel ÇA, Akbal C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Associated with Erectile Dysfunction: A Prospective Pilot Study. *J Sex Med.* 2016 Mar;13(3):383-8.

- [55] Murray KS, Bailey J, Zuk K, Lopez-Corona E, Thrasher JB. A prospective study of erectile function after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *BJU Int.* 2015 Aug;116(2):190-5.
- [56] Lue TE. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Campbell-Walsh Urology.* L.R. Kavoussi, A.W.Parlin, A.C. Novick and C.A. Peters. Philadelphia, Saunders. 2012-, 1:688-720.
- [57] McVary KT. Sexual Dysfunction. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* D.L. Longo, A. Fauci, D. Kasper et al. New York, McGraw Hill. 2012; 1: 374-379.
- [58] K. Hatzimouratidis (Chair), F. Giuliano, I. Moncada, A. Muneer, A. Salonia (Vice-chair), P. Verze. *Guideline Associates: A. Parnham, E.C. Serefoglu. European Guidelines 2017.*
- [59] Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997 Jun;49(6):822-30.
- [60] Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state of the science review. *Int J Impot Res.* 2002;14(4):226-244
- [61] Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, Osterloh IH, Gingell C. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1996 Jun;8(2):47-52.
- [62] Montorsi F, Adaikan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, Sharlip I, Althof SE, Andersson KE, Brock G, Broderick G, Burnett A, Buvat J, Dean J, Donatucci C, Eardley I, Fugl-Meyer KS, Goldstein I, Hackett G, Hatzichristou D, Hellstrom W, Incrocci L, Jackson G, Kadioglu A, Levine L, Lewis RW, Maggi M, McCabe M, McMahon CG, Montague D, Montorsi P, Mulhall J, Pfaus J, Porst H, Ralph D, Rosen R, Rowland D, Sadeghi-Nejad H, Shabsigh R, Stief C, Vardi Y, Wallen K, Wasserman M. Summary of

the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2010 Nov;7(11):3572-88.

[63] Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011 Nov 14;171(20):1797-803.

[64] Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu Y, Tian J, Qin X, Ren Z, Ding H, Chen Q, Mao C, Tang J. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2013 May;63(5):902-12.

[65] Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K, Munarriz R, Lee SW. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010 Jan;7(1 Pt 2):524-40. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01627.x.

[66] Lakin MM, Montague DK, VanderBrug Medendorp S, Tesar L, Schover LR. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol.* 1990 Jun;143(6):1138-4.

[67] Padma-Nathan H1, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE, Norwood PC, Peterson CA, Shabsigh R, Tam PY, Place VA, Gesundheit N. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med.* 1997 Jan 2;336(1):1-7

[68] Costa P, Potempa AJ. Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. *Drugs.* 2012 Dec 3;72(17):2243-54. doi: 10.2165/11641380-000000000-00000.

[69] Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. *Urology.* 2000 Jan;55(1):109-13.

[70] Yeager J, Beihn RM. Retention and migration of alprostadil cream applied topically to the glans meatus for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2005 Jan-Feb;17(1):91-5.

[71] Yuan J, Hoang AN, Romero CA, Lin H, Dai Y, Wang R. Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence. *Int J Impot Res.* 2010 Jul-Aug;22(4):211-9. doi: 10.1038/ijir.2010.4.

[72] Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A, Wang C, Lee YC, Lue TF. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2017 Feb;71(2):223-233. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.050.

[73] Montague DK. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2011 May;38(2):217-25. doi: 10.1016/j.ucl.2011.02.009.

[74] Carson CC, Mulcahy JJ, Govier FE. *J Urol.* 2000 Aug;164(2):376-80. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 700CX Study Group. *J Urol.* 2000 Aug;164(2):376-80.

[75] Serefoglu EC, Mandava SH, Gokce A, Chouhan JD, Wilson SK, Hellstrom WJ. *J Sex Med.* Long-term revision rate due to infection in hydrophilic-coated inflatable penile prostheses: 11-year follow-up. 2012 Aug;9(8):2182-6. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02830.x.

[76] Guilleminault C, Eldridge FL, Tilkian A, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea syndrome due to upper airway obstruction: a review of 25 cases. *Arch Intern Med.* 1977 Mar;137(3):296-300.

[77] Schmidt HS, Wise HA 2nd. Significance of impaired penile tumescence and associated polysomnographic abnormalities in the impotent patient. *J Urol.* 1981 Sep;126(3):348-52.

[78] Hirshkowitz M, Karacan I, Gurakar A, Williams RL. Hypertension, erectile dysfunction, and occult sleep apnea. *Sleep.* 1989 Jun;12(3):223-32.

- [79] Margel D, Cohen M, Livne PM, Pillar G. Severe, but not mild, obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction. *Urology*. 2004 Mar;63(3):545-9.
- [80] Zias N, Bezwada V, Gilman S, Chroneou A. Obstructive sleep apnea and erectile dysfunction: still a neglected risk factor? *Sleep Breath*. 2009 Mar;13(1):3-10.
- [81] Fanfulla F, Malaguti S, Montagna T, Salvini S, Bruschi C, Crotti P, Casale R, Rampulla C. Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: an early sign of nerve involvement. *Sleep*. 2000 Sep 15;23(6):775-81.
- [82] Gonçalves MA, Guilleminault C, Ramos E, Palha A, Paiva T. Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment. *Sleep Med*. 2005 Jul;6(4):333-9.
- [83] Budweiser S, Luigart R, Jörres RA, Kollert F, Kleemann Y, Wieland WF, Pfeifer M, Arzt M. Long-term changes of sexual function in men with obstructive sleep apnea after initiation of continuous positive airway pressure. *J Sex Med*. 2013 Feb;10(2):524-31.
- [84] Hoekema A, Stel AL, Stegenga B, van der Hoeven JH, Wijkstra PJ, van Driel MF, de Bont LG. Sexual function and obstructive sleep apnea-hypopnea: a randomized clinical trial evaluating the effects of oral-appliance and continuous positive airway pressure therapy. *J Sex Med*. 2007 Jul;4(4 Pt 2):1153-62.
- [85] Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, Capote F, Durán J, Mangado NG, Jiménez A, Marín JM, Masa F, Teran J. Treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol*. 1998 Apr;34(4):204-6.
- [86] Masa JF, Jiménez A, Durán J, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1218–24.
- [87] Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 422–7 Rosen RC,

Cappelleri JC, Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state

[88] Morales A, Mishra A, Conway K. Cross-cultural adaptation of the International Index of Erectile Function (IIEF). Latin American Branch of the International Society for Impotence Research. Annual Meeting, 1997, Linares, Chile.

[89] Rejas-Gutiérrez J, Cabello-Santamaría F, Calle-Pascual A, Chantada-Abad V, Fora-Eroles F, García-García M, Rico-Villademoros F, Martínez-Sánchez EM. Validation of the Spanish version of the SEAR (Self-Esteem And Relationship Questionnaire) for men with erectile dysfunction. *Med Clin (Barc)*. 2005 Oct 29;125(15):565-73.

[90] Budweiser S, Enderlein S, Jörres RA, et al. Sleep apnea is an independent correlate of erectile and sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009;6(11):3147-57.

[91] Giner MA, Rovira E, Julve R, et al. Factors related with the presence of erectile dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Med Clin (Barc)* 2012;139(6):243-8.

[92] Cuéllar de León AJ, Ruiz García V, Campos González JC, Pérez Hoyos S, Brotons Multó F. Prevalence erectile dysfunction in patients with hypertension. *Med Clin (Barc)*. 2002 Oct 26;119(14):521-6.

[93] Zias N, Bezwada V, Gilman S, Chroneou A. Obstructive sleep apnea and erectile dysfunction: still a neglected risk factor? *Sleep Breath*. 2009 Mar;13(1):3-10.

[94] Lee RK, Chung D, Chughtai B, Te AE, Kaplan SA. Central obesity as measured by waist circumference is predictive of severity of lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2012;110:540-5.

[95] Park JH, Cho IC, Kim YS, Kim SK, Min SK, Kye SS. Body mass index, waist-to-hip ratio, and metabolic syndrome as predictors of middle-aged men's health. *Korean J Urol*. 2015 May;56(5):386-92.

- [96] Gary Wittert. The relationship between sleep disorders and testosterone in men. *Asian Journal of Andrology* (2014) 262–265.
- [97] Kaufman JM, Vermeulen A . The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005 Oct;26(6):833-76.
- [98] Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Lavie L, Lavie P. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:3394–3398.
- [99] Luboshitzky R, Zabari Z, Shen-Orr Z, Herer P, Lavie P. Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1134–9.
- [100] Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D; European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2737-45.
- [101] Sontag A, Ni X, Althof SE, Rosen RC. Relationship between erectile function and sexual self-confidence: a path analytic model in men being treated with tadalafil. *Int J Impot Res.* 2014 Jan;26(1):7-12.
- [102] McCabe MP, Althof SE. A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? *J Sex Med.* 2014 Feb;11(2):347-63.
- [103] Taskin U, Yigit O, Acioglu E, Aricigil M, Toktas G, Guzelhan Y. Erectile dysfunction in severe sleep apnea patients and response to CPAP. *Int J Impot Res.* 2010 Mar-Apr;22(2):134-9.
- [104] Margel D, Tal R, Livne PM, Pillar G. Predictors of erectile function improvement in obstructive sleep apnea patients with long-term CPAP treatment. *Int J Impot Res.* 2005 Mar-Apr;17(2):186-90.

- [105] Li X, Dong Z, Wan Y, Wang Z. Sildenafil versus continuous positive airway pressure for erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Aging Male*. 2010 Jun;13(2):82-6.
- [106] Perimenis P, Karkoulas K, Konstantinopoulos A, Perimeni PP, Katsenis G, Athanasopoulos A, Spyropoulos K. Sildenafil versus continuous positive airway pressure for erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: a comparative study of their efficacy and safety and the patient's satisfaction with treatment. *Asian J Androl*. 2007 Mar;9(2):259-64.
- [107] Perimenis P, Konstantinopoulos A, Karkoulas K, Markou S, Perimeni P, Spyropoulos K. Sildenafil combined with continuous positive airway pressure for treatment of erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(2):547-52.
- [108] Hirshkowitz M, Moore CA, O'Connor S, Bellamy M, Cunningham GR. Androgen and sleep-related erections. *J Psychosom Res*. 1997 Jun;42(6):541-6.
- [109] Wittert G. The relationship between sleep disorders and testosterone in men. *Asian J Androl* 2014;16(2):262-5.
- [110] Parmeggina PL. The autonomic nervous system in sleep. In: Kryger MH, Roth R, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. P. 194.
- [111] Moreland RB. Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impot Res*. 1998 Jun;10(2):113-20.
- [112] Verbraecken J, Hedner J, Penzel T. Pre-operative screening for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2017 Jan 3;26(143)
- [113] Melehan KL, Hoyos CM, Hamilton GS, et al. Randomised Trial of CPAP and Vardenafil on Erectile and Arterial Function in Men with Obstructive Sleep Apnea and Erectile Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2018. (in press).

[114] Zhang XB, Lin QC, Zeng HQ, Jiang XT, Chen B, Chen X. Erectile Dysfunction and Sexual Hormone Levels in Men With Obstructive Sleep Apnea: Efficacy of Continuous Positive Airway Pressure. *Arch Sex Behav* 2016; 45(1): 235-40.

[115] Pastore AL, Pallechi G, Ripoli A, et al. Severe obstructive sleep apnoea syndrome and erectile dysfunction: a prospective randomised study to compare sildenafil vs. nasal continuous positive airway pressure. *Int J Clin Pract* 2014; 68(8): 995-1000.

[116] Li Z, Tang T, Wu W, et al. Efficacy of nasal continuous positive airway pressure on patients with OSA with erectile dysfunction and low sex hormone levels. *Respir Med* 2016; 119: 130-134.

[117] Husnu T, Ersoz A, Bulent E, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and erectile dysfunction: does long term continuous positive airway pressure therapy improve erections? *Afr Health Sci* 2015; 15(1): 171-9.

[118] Karkoulias K, Perimenis P, Charokopos N, et al. Does CPAP therapy improve erectile dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *Clin Ter* 2007; 158(6): 515-8.

[119] Shin HW, Park JH, Park JW, et al. Effects of surgical vs. nonsurgical therapy on erectile dysfunction and quality of life in obstructive sleep apnea syndrome: a pilot study. *J Sex Med* 2013; 10(8): 2053-9.