

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina, Dermatología y Psiquiatría

2016



# **TRASTORNOS SEXUALES EN LOS PACIENTES CON EPOC**

Trabajo de Fin de Grado

Autor: Marta Mur Irizar

Dirigido por: Jesús Díez Manglano

# ÍNDICE

ABSTRACT-RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	3
MATERIAL Y METODOS .....	5
RESULTADOS	
Prevalencia.....	7
Asociación con otros factores.....	9
Trastornos en las mujeres .....	10
Efecto de los tratamientos .....	10
DISCUSIÓN .....	12
CONCLUSIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA .....	26

## RESUMEN

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen un mayor riesgo de disfunción eréctil (DE). Sin embargo, la prevalencia, correlaciones con otras enfermedades y la eficacia de tratamiento de la DE en estos pacientes siguen sin estar claros. Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura para responder a tres preguntas. 1) ¿Cuál es la prevalencia de la DE y otros trastornos sexuales en la EPOC? 2) ¿Qué correlaciones identificamos entre la DE y la EPOC? 3) ¿Cuáles son los efectos del tratamiento de la EPOC en la DE? Se ha llevado a cabo, de manera exhaustiva, una búsqueda bibliográfica en MEDLINE/ PubMed.

En nuestro estudio, la prevalencia de la DE en pacientes EPOC fue del 69,8%, un 26,9% fue catalogada de leve, un 12,3% como leve-moderada, un 24,6% como moderada y un 35,8% como severa.

La DE se ha asociado con la edad, la duración de la EPOC, la disnea, la hipoxia y el grado de obstrucción. Existe heterogeneidad en los resultados obtenidos de los niveles de testosterona y otras hormonas sexuales. Hay pocos estudios realizados en mujeres con EPOC, que únicamente muestran una menor frecuencia en las relaciones sexuales. Los efectos del tratamiento de la EPOC en la DE están siendo investigados.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disfunción sexual, efectos sistémicos, calidad de vida, disnea, prevalencia, hipoxia, testosterona.

## ABSTRACT

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are at increased risk of erectile dysfunction (ED). However, the prevalence, correlates and effectiveness of treatment of erectile dysfunction in COPD patients remain unclear. We performed a systematic review of the literature to answer three questions. 1) What is the prevalence of ED and other sexual disorders in COPD? 2) What are identified correlates of ED in COPD? 3) What are the effects of treatment of COPD in ED? A computerised literature search in MEDLINE/PubMed was carried out.

In our study, the prevalence of ED in COPD patients was 69.8 %, 26.9 % was classified as mild, 12.3% as mild-moderate, 24.6 % as moderate and 35.8% as severe .

The DE has been associated with age, duration of COPD, dyspnea, hypoxia and degree of obstruction. There are differences in the results of the levels of testosterone and other sex hormones. There are few studies in COPD women that reported lower frequency in sexual relations. The effects of treatment of COPD in DE are being investigated.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease , sexual dysfunction, systemic effects, quality of life , dyspnea, prevalence , hypoxia, testosterone.

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una progresiva limitación del flujo aéreo de características no reversibles que se asocia con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas y gases.

Para el diagnóstico de la EPOC es necesario realizar una espirometría. Según la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD, se considera que existe EPOC cuando, tras la administración de broncodilatador, el cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC) es inferior a 0,7 ( $FEV1/FVC < 0,7$ )<sup>1</sup>

La EPOC es la cuarta causa principal de muerte en adultos en los Estados Unidos, y se prevé que sea la tercera causa más común en el 2020 <sup>2</sup>. En España, la prevalencia en personas entre 40 y 80 años de edad 10,2% y aumenta con la edad, el consumo de tabaco y con un bajo nivel educativo. Se ha observado que la EPOC es una enfermedad infradiagnosticada <sup>3</sup>.

Además de los síntomas broncopulmonares, la EPOC se acompaña con frecuencia de manifestaciones extrapulmonares que condicionan la salud en muchos individuos. La reacción inflamatoria anormal de la vía aérea que se observa en la EPOC también se puede detectar en la circulación sistémica. La patobiología de numerosos efectos extrapulmonares de la enfermedad, es decir los llamados efectos sistémicos de la EPOC, entre los que se incluyen pérdida de peso, disfunción del musculo esquelético, enfermedad cardiovascular, depresión y osteoporosis, estará probablemente influida por esta inflamación <sup>4</sup>

Debido a que la EPOC se desarrolla a menudo en pacientes fumadores desde jóvenes en la mediana edad, estos, a menudo, tienen enfermedades asociadas al tabaco o al envejecimiento <sup>5</sup> que se presentan como comorbilidades. Entre las comorbilidades que acompañan a la EPOC las cardiovasculares son las más frecuentes.

La disfunción eréctil (DE) es el problema sexual más común en los hombres, con una prevalencia global del 16%. La DE se define como una incapacidad constante o

recurrente para alcanzar y / o mantener una erección suficiente para el coito <sup>6</sup>. Es un trastorno con frecuencia infradiagnosticado ya que solo el 58% de los afectados por esta enfermedad consultan a un especialista sobre su problema <sup>5</sup>.

Está demostrado que esta patología es una condición común asociada con el envejecimiento, las enfermedades crónicas y varios factores de riesgo modificables. El proceso normal de erección es un proceso hemodinámico que depende de una adecuada relajación del músculo liso mediado por el sistema nervioso parasimpático, el óxido nítrico, y posiblemente otros factores de regulación y eventos electrofisiológicos <sup>7</sup>

Entre las causas probadas para la disfunción eréctil, se encuentran las clasificadas como orgánicas (tales como vasculares, neurológicos, trastornos hormonales) o psicógenas <sup>8</sup>. Los factores de riesgo que con más frecuencia se asocian a la DE son la edad, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la depresión y la enfermedad psiquiátrica, trastornos psicológicos, las condiciones socioeconómicas desfavorables <sup>8</sup>

Por otro lado, numerosos estudios demuestran la relación de la DE como una manifestación precoz de distintas enfermedades arteriales <sup>9</sup>, hecho que tiene mucha importancia como método de prevención de las mismas. En algunos trastornos se produce inicialmente una disfunción del endotelio vascular del pene, este hecho se cree que desempeña un importante papel en la fisiopatología de la DE <sup>10</sup>. La hipoxia se ha asociado con la disfunción eréctil tanto en personas como en animales de experimentación, como se ha comprobado en diferentes estudios <sup>10</sup>.

Tanto la EPOC como la DE provocan una disminución en la calidad de vida y un deterioro en las relaciones sexuales con sus parejas. <sup>11</sup>

El objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de trastornos sexuales (TS) en los pacientes con EPOC, los factores relacionados con su presencia y la influencia de los tratamientos en su aparición.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de MEDLINE/ PubMed. Cada pregunta, dos grupos de palabras clave se utilizaron para buscar los artículos pertinentes.

Para determinar la prevalencia de trastornos sexuales (TS) en EPOC las palabras clave han sido 1) COPD, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, chronic bronchitis; 2) Sexual disorder, sexual dysfunction, erectile dysfunction, sexual impotence, prevalence of sexual dysfunction)

Para identificar correlaciones entre TS y EPOC las palabras clave han sido 1) COPD, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, chronic bronchitis; 2) risk factors for sexual disorder, determining factors for erectile dysfunction, sexual disorder, sexual impotence.

Finalmente, para determinar los efectos del tratamiento del EPOC en los TS las palabras clave han sido 1) COPD, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, chronic bronchitis, rehabilitation; 2) treatment of erectile dysfunction, sexual disorder, sildenafil, communication.

Para cada uno de los tres búsquedas, palabras clave de grupo 1 eran combinado con las palabras clave del grupo 2 por ' ' AND ' '. Dentro cada grupo, las palabras clave se combinaron usando " OR ' '. Además, se realizó una búsqueda en las listas de referencia de los artículos identificados a mano con el fin de encontrar los artículos pertinentes que se pudieran aprovechar en la estrategia de búsqueda final

### **Selección de los artículos**

Se han incluido los artículos en inglés, francés y castellano. Se han excluido los artículos de revisión, las editoriales y los casos clínicos.

### **Prevalencia de los trastornos sexuales**

Solo los estudios que incluyen pacientes con EPOC o donde hemos podido aislar a los pacientes EPOC de la muestra estudiada (en el caso de la inclusión de otras enfermedades, además de la EPOC) fueron incluidos. Todos los estudios que se referían a la prevalencia de DE basaban su diagnóstico en el IIEF (International Index of Erectile Function) que era respondido sistemáticamente por todos los pacientes. Se ha determinado la media de la prevalencia de DE en 7 estudios identificados.

Algunos estudios informaban sobre otros TS diferentes a la DE.

### **Correlaciones de la DE en la EPOC**

Sólo los estudios que investigan las correlaciones de la DE en la EPOC, o donde los pacientes con EPOC pudieran aislarse a partir de muestras estudiadas (en el caso de inclusión de pacientes con otras enfermedades, además de la EPOC). El análisis tuvo que ser llevado a cabo mediante la búsqueda de los resultados clínicos basados en la escala de depresión de Beck, el Physical Activity Questionnaire (IPAQ) y otros muchos cuestionarios encargados de valorar las diferentes comorbilidades.

### **Tratamiento de los TS en la EPOC**

Una vez más, sólo los estudios que incluían pacientes con EPOC fueron incluidos. Se ha incluido los artículos donde se estudian los efectos de diversas terapias de la EPOC, como la terapia de oxígeno a largo plazo (OCD), rehabilitación pulmonar, ventilación mecánica no invasiva y de la terapia de testosterona sobre los TS.

## RESULTADOS

Con los criterios de búsqueda bibliográfica se han obtenido 203 artículos. Tras seleccionar aquellos de interés se han incluido 38 artículos (figura 1).

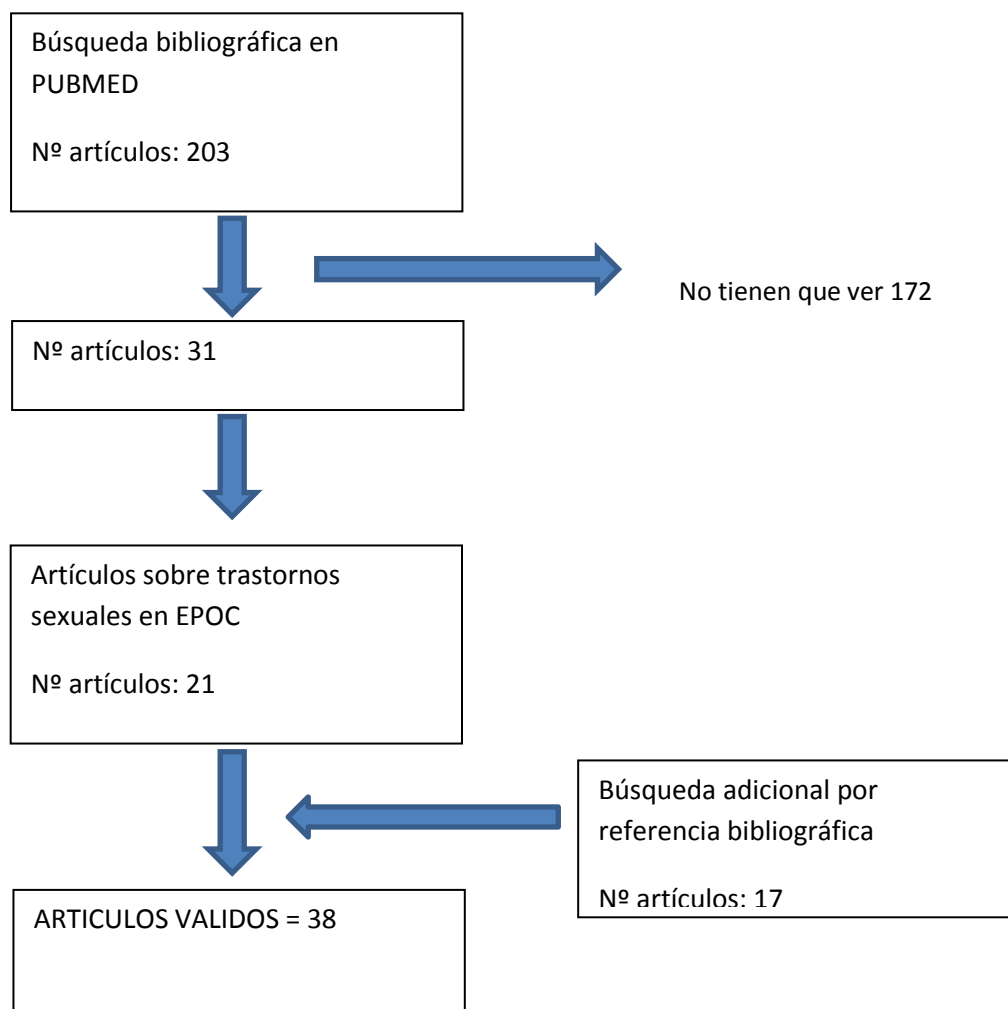


FIGURA 1

### Prevalencia de trastornos sexuales

#### Disfunción eréctil

Se localizaron 7 artículos con datos sobre prevalencia de la disfunción eréctil en la EPOC (tabla 1). Incluyeron un total de 470 pacientes y la prevalencia de DE fue del 69,8%.



<b>Tabla 1. Estudios con datos de prevalencia de disfunción eréctil</b>				
<b>Autor y año</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Escala</b>	<b>Prevalencia DE</b>	<b>Asociaciones</b>
Fletcher, 1984	20 pacientes 46-69 años FEV1 1,1 L pO2 60 mm Hg		30%	No correlación con FEV1 y si con pO2
Ibañez, 2001	49 pacientes 68±7 años FEV1 0,68 L pO2 54,1 mm Hg Oxígeno domiciliario		34,7%	
Koseoglu, 2005	53 pacientes 63,4±7,3 años	IIEF	75,5%	Asociación con disnea, duración EPOC, FEV1% pred y pO2
Karadag, 2007	95 pacientes 63,5±7,6 años	IIEF	87%	No correlación con edad, tabaquismo, FEV1, duración EPOC, pO2 y testosterona
Collins, 2012	90 pacientes 69±1 años %FEV1pred 46	GSSAB	72%	Asociación con bajos niveles de testosterona, síntomas depresivos y tener pareja
Kahraman, 2013	70 pacientes 63,3±10,1 años %FEV1pred 60,6± 18,1	IIEF	78,6%	Asociación con FEV1, Sat O <sub>2</sub> y edad
Turan, 2015	93 pacientes EPOC 61,4 ±9,8 años %FEV1 56,8±20,1	IIEF	67,7%	Asociación con disnea, edad, tabaquismo y pO2
GSSAB: Global Study of Sexual Attitudes and Behavior, IIEF: International Index of Erectile Function				

Cuatro estudios <sup>12, 13, 14, 15</sup>, presentaron datos sobre la intensidad de la DE en los pacientes con EPOC que fue leve en el 26,9%, leve-moderada en el 12,3%, moderada en el 24,6% y severa en el 35,8%.

En 2 estudios <sup>13, 14</sup> se comparó la prevalencia de DE en pacientes con y sin EPOC. La DE fue más frecuente en los pacientes con EPOC (83,0% frente a 64,3%).

En un estudio que incluyó alrededor de 29000 pacientes con EPOC y los mismos sin EPOC, la incidencia de DE fue de 13,3/1000 personas/año en los pacientes sin EPOC y de 24,9/1000 personas/año en los pacientes con EPOC <sup>16</sup>.

### **Otros trastornos sexuales en la EPOC**

Dos estudios que incluían 139 pacientes presentaron datos sobre apetito sexual <sup>11,17</sup>. La falta de deseo sexual afectaba al 37% de los pacientes con EPOC.

Un estudio <sup>17</sup> presentó datos sobre otros trastornos sexuales presentes en los pacientes con EPOC como la incapacidad para el orgasmo que afectaba al 42% y el sexo no placentero que afectó al 28%. En otro estudio diferente <sup>12</sup> la eyaculación precoz era un trastorno en el 33% de los pacientes.

En un estudio realizado en varones se evaluó la repercusión de la EPOC en la salud sexual de sus parejas <sup>11</sup>. Un 55% de las mujeres tenían falta de deseo sexual y un 37% tenían miedo a la disnea que la relación sexual provocaba en su marido.

En un estudio <sup>18</sup> el 70% de los varones con EPOC habían cesado en su actividad sexual y en otro <sup>11</sup> el 61% de sus parejas refería que no mantenían relaciones sexuales en los últimos años y un 25% lo hacía solo de forma esporádica.

### **Asociación de la disfunción sexual con otros factores**

En la tabla 1 se presentan algunas asociaciones encontradas en los estudios sobre disfunción eréctil. La DE se ha asociado con la edad <sup>18,14,15</sup>, la duración de la EPOC <sup>12</sup>, la disnea <sup>12,15</sup>, la hipoxia <sup>14,15</sup> y el grado de obstrucción <sup>12,14</sup>. Otros estudios no han encontrado estas asociaciones <sup>13</sup>.

En algunos estudios se han medido los niveles de testosterona y otras hormonas sexuales. Existe heterogeneidad en los resultados. Mientras en un estudio <sup>13</sup> se encontró que un 21% de los pacientes con EPOC tenían niveles descendidos de testosterona y dehidroepiandrosterona y que estos niveles eran más bajos que en sujetos sanos, en otro <sup>14</sup> no se encontraron diferencias en los niveles de testosterona

entre los pacientes con y sin EPOC. Los niveles de testosterona tampoco se correlacionaron con el grado de obstrucción (FEV1).

### Trastornos sexuales en las mujeres con EPOC

Solo hemos encontrado un pequeño estudio que incluyó a 10 mujeres con EPOC<sup>19</sup>. La única diferencia que se encontró fue una menor frecuencia de relaciones sexuales que las mujeres sin EPOC.

### Efectos de los tratamientos de la EPOC sobre la función sexual

Se localizaron 4 artículos con datos sobre tratamientos de la disfunción eréctil en la EPOC (tabla 2). Incluyeron un total de 463 pacientes.

<b>Tabla 2. Estudios sobre tratamientos para la DE</b>				
<b>Año y Autor</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusiones</b>
Schönhofer, 2001	383 pacientes	VMNI	“Nada ha cambiado”: 46,3% “Menos activo”: 35,8% “Más activo”:12,6% “Gran incremento”: 10,5%	Reducción en la actividad sexual de pacientes que reciben el tratamiento
Svartberg, 2005	29 hombres (54-75 años)	250 mg de Testosterona o placebo vía IM cada 4 semanas durante 26 semanas	<b>IIEF-5 (0–25)</b> Control:10.7 (8.8) Tratamiento:17.5 (6.3) <b>Erección (0–20)</b> Control:8.8 (6.5) Tratamiento:13.9 (4.8) <b>Satisfacción (0–5)</b> Control:2.1 (2.2) Tratamiento: 3.5 (1.5) <b>Calidad sexual (0–6)</b> Control: 2,5(1,4) Tratamiento:2,2(1,4)	Mejora de la composición corporal, con un aumento de la masa libre de grasa. Mejora en la DE y en la calidad de la vida sexual.

Perimenis, 2006	48 pacientes	CPAP y broncodilatadores	25% mejoran su DE, aunque solo el 16,6% está satisfecho con su erección tras el tratamiento 75% no notan mejoría	El tratamiento convencional para SAOS y EPOC tiene un efecto positivo en la DE en una minoría de los pacientes.
Polverino, 2008	Tres pacientes de 63 años	Acto sexual con OCD	F.C. aumentada en un 20% (100.9 +/- 9,2 lpm) SaO2 aumentado V/Q aumentado	La mejora observada de SaO2 durante la actividad sexual podría ser debido a una mejor relación V/Q
OCD: terapia de oxígeno a largo plazo, V/Q: ventilación/perfusión, CPAP: presión continua en la vía aérea, VMNI: ventilación mecánica no invasiva				

Un estudio <sup>20</sup> estudió el efecto de la VMNI sobre la función sexual de los pacientes. El 54,3% devolvieron el cuestionario. El 46,3% no notó ningún cambio, el 35,8% tuvo una disminución de la actividad sexual, un 12,6% notó un aumento en la actividad y el 10,5% un aumento en las fantasías. No se encontró correlación entre las respuestas al “cambio en la actividad sexual tras el inicio de la VMNI” y los gases sanguíneos, la función pulmonar o los datos antropométricos.

Un estudio realizado en 29 varones <sup>21</sup> comprobó el resultado de administrar 250 mg de testosterona IM frente a la administración de placebo durante 26 semanas. La testosterona total disminuyó notablemente en el grupo control e incrementó en el grupo de tratamiento. La espirometria, PaO2 y PaCO2 no sufrieron cambios significativos entre los grupos. Se produjo un incremento de la masa muscular libre de grasa en el grupo de tratamiento.

Otro estudio evaluó <sup>22</sup> la influencia de CPAP y broncodilatadores en la función sexual encontrando una mejora en 12 de pacientes (25%), aunque solo 2/3 de ellos se encontraron satisfechos tras el tratamiento. La mejora de la DE se correlacionó positivamente con la edad y la apnea/hipopnea y negativamente con la duración de la DE

Por último se estudiaron los cambios en la ventilación durante actos sexuales medidos con pulsioxímetro <sup>23</sup> y se concluyó que la mejora de la saturación de O<sub>2</sub> durante la actividad sexual podría ser debida a una mejor V/Q. Hubo un aumento en la ventilación (hiperventilación) y en la perfusión (taquicardia)

## DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática muestra que los trastornos sexuales en general, y especialmente la disfunción eréctil son frecuentes en los pacientes con EPOC y repercuten en la calidad de vida de los pacientes y de sus parejas. En concreto, combinando los resultados de 7 estudios diferentes obtenemos que el 69,8% de los pacientes EPOC sufren algún tipo de trastorno sexual.

Hay evidencias suficientes para afirmar que ambos trastornos, la EPOC y la disfunción sexual, se encuentran infradiagnosticados.

En España se han realizado dos estudios a gran escala sobre la prevalencia de la EPOC, el primero de ellos fue el estudio IBEROC, que fue realizado en 1997. El segundo estudio a destacar es el EPI-SCAN. La prevalencia actual de EPOC en la población de 40 a 80 años, definida por el criterio GOLD como un cociente FEV<sub>1</sub>/FVC <0,70 post-broncodilatador, fue del 10,2% (15,1% en varones y 5,7 % en mujeres). Comparado con el estudio IBEROC, el infradiagnóstico de EPOC en España se redujo sólo levemente del 78% al 73%, aunque sí se apreció una gran reducción del infratratamiento de la EPOC en España dentro de este marco de 10 años, del 81% al 54% (p<0,05) <sup>3</sup>. Se han podido sacar algunas conclusiones basadas en estudios realizados en América latina, una revisión sistemática y meta-análisis de estudios realizados en 28 países y un estudio adicional en Japón. Estos estudios reflejan que la prevalencia de la EPOC es apreciablemente mayor en fumadores y ex fumadores en comparación con los no fumadores, en mayores de 40 años en comparación con los menores de 40, y en los hombres en comparación con las mujeres. <sup>2</sup>

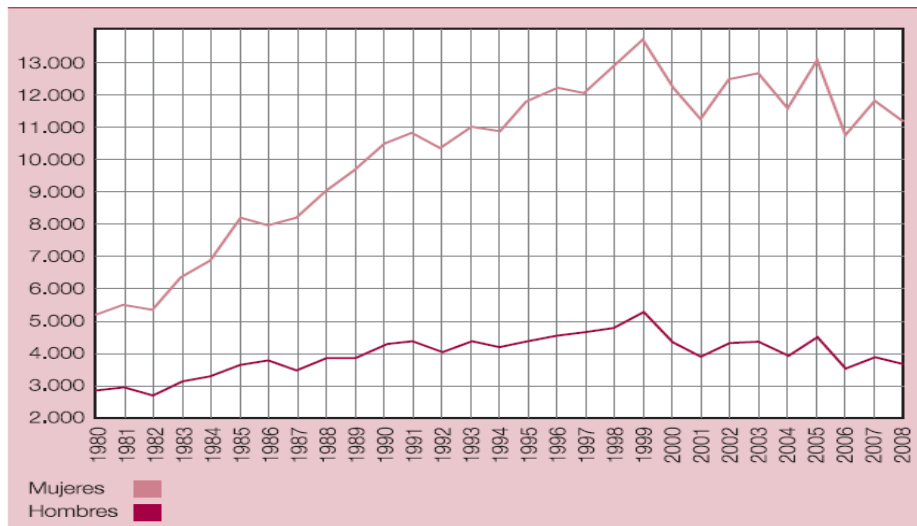


FIGURA 2. Mortalidad por EPOC en España (tasas ajustadas por población mundial)<sup>3</sup>

La prevalencia de la DE en el mundo muestra una gran variación que es atribuible a los distintos métodos de recogida de información, a la forma de tomar las muestras poblacionales y a las herramientas usadas para las encuestas <sup>7</sup>. A pesar de estas variaciones, hay unos factores de riesgo comunes asociados a esta patología que ayudan a valorar la gravedad de la misma <sup>6</sup>

Una aproximación de los valores por grupos de edad sería el siguiente:

- Para los hombres menores de 40 años, la prevalencia es entre el 1 y el 9%;
- Entre 40 y 49 años, la prevalencia sigue siendo en general menos de 10% en algunos estudios de hasta 15%;
- 50 a 60 años, la prevalencia varía mucho de un estudio a otro;
- 60 a 70 años la prevalencia es de entre 20 y 40%;
- Mas allá de los 70 o 80 años, la prevalencia es muy alta, entre el 50 y 100% <sup>8</sup>

La prevalencia mundial de la disfunción eréctil masculina es del 16% y es una cifra que está aumentando considerablemente debido a la asociación de la DE con la edad. Se sabe que a más edad, más riesgo de sufrir DE por lo que en una población envejecida, como en la mayoría de los países desarrollados, esta cifra está destinada a aumentar. <sup>5</sup>

La capacidad para alcanzar el orgasmo, un coito satisfactorio, la erección y la satisfacción en general se disminuye conforme aumenta la gravedad de la EPOC. Curiosamente el deseo sexual no se ve afectado por la enfermedad crónica y la libido es normal en la mayoría de los pacientes, independientemente de la edad o de la gravedad de la EPOC. Esto nos sugiere que estos pacientes desean una vida sexual plena.

Además, la gravedad de la EPOC y DE aumentan con la duración de la enfermedad, lo que representa el carácter progresivo e irreversible de ésta <sup>12</sup>

La pérdida de la sexualidad y el deseo sexual son muy comunes en las personas que padecen una enfermedad crónica como la EPOC<sup>24</sup>. En los pacientes con EPOC, el miedo y la reducción a la tolerancia del ejercicio a causa de la disnea pueden limitar gravemente su actividad sexual <sup>25</sup>. De hecho, la DE aumenta con la gravedad y la duración de la EPOC y existe una correlación positiva entre la puntuación IIEF y el grado de disnea según la escala del MRC (Medical Research Council). Muchos pacientes evitan la actividad sexual a causa de la disnea asociada. Se cree que la presencia de disnea, que también se asocia con la limitación en la actividad física, puede estar relacionada con una carencia en la actividad sexual. <sup>15</sup>

Si ambos trastornos se asocian (DE y EPOC) el nivel de infradiagnostico puede ser incluso más alto ya que las comorbilidades que se suelen estudiar en relación con la EPOC son HTA, que es la comorbilidad más frecuente en esta patología<sup>12</sup>, diabetes mellitus, dislipemia, ansiedad, depresión y deterioro de la actividad física. La DE no es un problema que suele abordarse en las consultas en relación con la EPOC. <sup>15</sup>

A pesar de la elevada prevalencia de la DE en pacientes EPOC, ésta no se suele incluir en las comorbilidades de la EPOC <sup>14</sup>. Los temas sexuales no son correctamente tratados

en la atención sanitaria y en numerosas ocasiones son eclipsados por otros síntomas como la disnea, las infecciones y el fallo respiratorio. La mayoría de pacientes no asocia que su DE pueda estar asociada con la EPOC y por eso hay una clara ausencia de consulta por este tema <sup>26</sup>. Recientes estudios demuestran que este tema se encuentra mucho más estudiado en pacientes VIH +, cáncer de mama o infarto de miocardio, sin embargo en el EPOC se encuentra completamente fuera del “punto de mira”<sup>19</sup>.

En la mayoría de los estudios que incluyen a pacientes EPOC y asmáticos, los problemas sexuales han sido englobados en problemas de disfunción sexual (disfunción eréctil). Se sugiere que la discusión de este tema podría resultar útil, hasta tal punto que debería ser incorporada en el abordaje inicial del paciente EPOC. Se propone seguir un cuestionario con determinados ítems sobre la vida sexual del paciente para así obtener una información más fiable acerca de la percepción de la sexualidad de los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Esto puede ayudar al médico a iniciar el tema de conversación de una manera más cómoda y con una mejor apreciación del problema. <sup>19</sup>

Lo esperable sería que la mayoría de los médicos fueran capaces de identificar los factores asociadas con una inadecuada salud sexual, sin embargo muchos médicos carecen de las habilidades básicas necesarias para abordar estas preocupaciones con confianza. La visión estereotipada del paciente de 70 años con EPOC está cambiando ya que muchos están siendo diagnosticados en la mediana edad, con una actividad sexual plena y requiriendo por lo tanto un adecuado asesoramiento profesional.

Las relaciones sexuales son una parte muy importante para fomentar la confianza en uno mismo, por lo tanto es posible que haya una relación directa entre una satisfactoria actividad sexual y la calidad de vida. El miedo, la ansiedad, la vergüenza o la culpa pueden ser muy relevantes para los pacientes con EPOC. Esto puede empeorar la capacidad de expresar su sexualidad y puede afectar tanto a las respuestas físicas como psicológicas. Todos estos sentimientos negativos influyen negativamente en posteriores relaciones sexuales, causar vergüenza y provocar malos recuerdos, tanto



para el enfermo como para la pareja. En esencia es la sexualidad del individuo la que se ve afectada por la enfermedad crónica, no solo el acto físico.

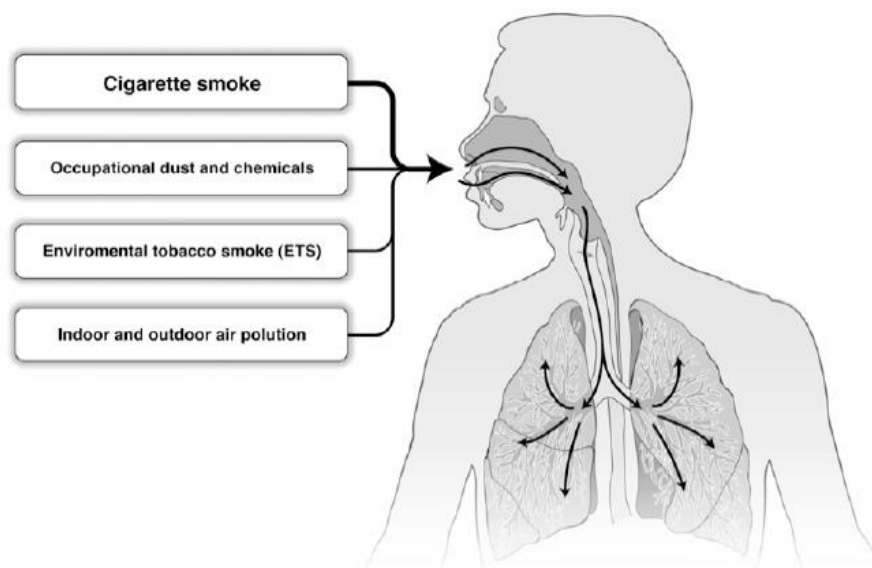
Es fundamental por parte del médico abordar las necesidades emocionales del paciente ya que fomentando una comunicación abierta puede mejorar la comunicación entre la pareja y darles la oportunidad para expresar sus preocupaciones. El médico puede servir como una fuente de consuelo, de apoyo y de recomendaciones para lograr nuevos enfoques en el acto sexual. Por lo que sería recomendable una evaluación, tanto física como psíquica, ya que disiparía muchos tabús establecidos y ayudaría a discutir temas que pueden ser embarazosos.<sup>24</sup>

Las características fisiopatológicas de la EPOC están vinculadas a sus síntomas: la inflamación de las vías provoca la acumulación de moco, expectoración, y tos; la broncoconstricción causa sibilancias y el movimiento del aire disminuye; y atrapamiento de aire debido al enfisema, lo que limita la cantidad de superficie pulmonar para el intercambio gaseoso y la producción de hipoxemia e hipercapnia. Todas estas características contribuyen fisiopatológicamente a la falta de aire y a la disminución de la resistencia física. La disnea es el síntoma más difícil de manejar en las enfermedades pulmonares, y también el más descuidado<sup>27</sup>

La inflamación sistémica está implicada en la patogénesis de la mayoría (si no todos) de los efectos sistémicos de la EPOC descritos hasta la fecha, incluyendo pérdida de peso, disfunción del músculo esquelético, enfermedad cardiovascular, depresión y osteoporosis. De hecho, la pérdida de peso sin aparente explicación ocurre en el 50% de los pacientes con EPOC grave. Esto es debido principalmente a la pérdida de la masa muscular esquelética, y, cada vez que se produce esto, nos indica un mal pronóstico de la enfermedad. Por ello, este parámetro debe ser tomado en consideración en el manejo clínico de estos pacientes. Además la masa restante es a menudo disfuncional, lo que contribuye a reducir la capacidad para realizar ejercicio físico (y por lo tanto, el estado de salud). Los pacientes EPOC, debido a la inflamación

sistémica, tienen un aumento en los leucocitos y un aumento en las proteínas de respuesta de fase aguda (PCR y fibrinógeno), citosinas (IL-6) y factor de necrosis tumoral TNF. La intensidad de esta inflamación sistémica aumenta con las exacerbaciones. Curiosamente, otras enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardíaca crónica, la obesidad, o la diabetes, e incluso el proceso normal de envejecimiento, también parece que se asocian con una inflamación sistémica de bajo grado similares a la EPOC.<sup>28</sup> Se ha visto una atrofia testicular con la inyección de TNF- $\alpha$  en ratas, esto sugiere que la TNF  $\alpha$  afecta al eje hipotálamo-hipofisario-testicular a múltiples niveles y puede estar implicada en las enfermedades sistémicas que producen hipogonadismo.<sup>29</sup>

La mayoría de los pacientes EPOC sufren una limitación en las actividades deportivas, profesionales, sociales y sexuales. La influencia del tabaco es el factor que más negativamente afecta en la calidad de la salud de los pacientes, de hecho, empeora las relaciones con la familia en un 17% de ellos. La EPOC es una enfermedad dependiente de tabaco.<sup>30</sup> La disfunción eréctil también se ha relacionado con la duración del tabaquismo y la cantidad de tabaco consumido.<sup>37</sup> Incluso el tabaquismo pasivo se ha relacionado con un aumento en el riesgo de tener disfunción eréctil.<sup>38</sup>



*FIGURA 3. La relación de las partículas inhaladas y el riesgo de padecer EPOC<sup>6</sup>*

Se ha reconocido recientemente que la presencia de EPOC aumenta por el riesgo de las enfermedades CV entre los fumadores. Los mecanismos de esta sinergia se encuentran todavía en investigación.<sup>28</sup> En el 90% de los hombres mayores de 50 años, la DE es de causa orgánica, de hecho, la causa más frecuente es la arterioesclerosis. La DE ha sido asociada a un incremento en la incidencia de numerosas causas de mortalidad, la principal es la causa cardiovascular.<sup>17</sup> Dada la alta incidencia de mortalidad cardiovascular en pacientes con EPOC, y el vínculo entre la DE y la mortalidad cardiovascular, es plausible predecir una asociación entre la DE y la mortalidad de pacientes varones EPOC. De hecho, ha surgido la DE como un importante marcador centinela de la salud general de los hombres, asumiendo una mayor relevancia en el campo cardiovascular. Es una gran oportunidad para la detección precoz de otros trastornos concomitantes de salud.<sup>33</sup>

Otros efectos sistémicos menos conocidos en la EPOC son la depresión, ansiedad y osteoporosis y es posible que el grado de inflamación sistémica pueda contribuir a empeorar estos trastornos.<sup>28</sup> Las razones más usadas para el detrimento en la actividad sexual son: estar “demasiado mayores” o “demasiado enfermos”. Estos resultados plantean dos posibilidades: En primer lugar, la disfunción eréctil es un determinante importante de la actividad sexual en hombres con EPOC. En segundo lugar, la percepción de la limitación física asociada con el trastorno respiratorio se experimenta como un importante factor determinante de la disfunción eréctil en esta población de hombres. Dicho de otra manera, las limitaciones físicas percibidas por los hombres con EPOC fuerzan a muchos de ellos a tener un enfoque pasivo de la sexualidad o a evitarla<sup>17</sup>.

Las enfermedades sistémicas influyen en la función sexual masculina en una variedad de maneras, lo que lleva a la reducción de la libido e impotencia sexual, infertilidad, osteoporosis y disminución de la masa muscular. Los efectos de la enfermedad sistémica pueden ser directamente a nivel testicular o en el eje hipotálamo-hipofisario-testicular. Disnea, tos y debilidad muscular son los determinantes de la reducción en la actividad física de estos pacientes. No solo hay que contar los

síntomas físicos, sino también los psicológicos y los efectos adversos de las medicaciones para tratar la EPOC. Todos estos factores pueden empeorar la DE.<sup>25</sup> La DE esta asociada a otros factores de riesgo y comorbilidades como la diabetes, hipertensión, enfermedad cardiaca y la depresión. La prevalencia de DE en hombres con diabetes y enfermedad cardiovascular es del 39 y 31% respectivamente, y una prevalencia de DE del 26% se observa en aquellos que tienen dislipemia, hipertensión o depresión. Otro dato significativo es que el 36% de los hombres con DE tienen la presión sanguínea elevada. Numerosos estudios señalan que la tasa de prevalencia de las enfermedades del corazón y la diabetes son dos a tres veces mayor en hombres que padecen DE comparado con aquellos que no la padecen.<sup>5</sup>

Los pacientes que se quejan de disfunción eréctil deben ser evaluados con una amplia historia clínica y realizarles un examen físico completo, sin tener en cuenta su edad, tomando la DE como una oportunidad para revisar la presencia de comorbilidades asociadas sin diagnosticar. La DE no se considera solo como una consecuencia directa de la enfermedad concomitante sino como una manifestación primaria de la enfermedad subyacente.<sup>33</sup>

La hipoxia es un estado de deficiencia de oxígeno en la sangre, células y tejidos del organismo, con compromiso de la función de los mismos. Cuando se reduce el suministro de oxígeno, puede que no haya suficiente oxígeno para mantener el metabolismo, la estructura o la función celular.<sup>10</sup> Provoca cambios hemodinámicos que influyen en la acción de nervios, hormonas endocrinas, factores humorales y células del metabolismo, resultando así una reducción en la expresión de NOS (óxido nítrico sintasa) y provocando cambios patológicos en la célula, con un impacto negativo en la función sexual. Estos factores conducen finalmente a la aparición de DE. En condiciones hipóxicas crónicas a largo plazo, la disminución de la expresión de la NOS puede ser el mecanismo de la disfunción eréctil.<sup>10</sup>

La hipoxia crónica está relacionada con numerosas condiciones patológicas tales como envejecimiento, insuficiencias cardíaca y respiratoria, apneas del sueño, el humo, la

EPOC, diabetes, hipertensión y arteriosclerosis<sup>34</sup>. Todas ellas se caracterizan por una reducción en las erecciones relacionadas con el sueño (ERE) y con la disfunción eréctil. La hipoxia es también una condición fisiológica que se relaciona con la altura. El nivel de inspiración de oxígeno disminuye progresivamente con el aumento de la altitud, como se ha demostrado en un estudio en el que comprueban el nivel de erección de 3 montañeros conforme van subiendo de altitud en la montaña.<sup>34</sup>

El papel fisiológico de las ERE no se conoce con exactitud aunque probablemente tenga que ver una adecuada perfusión y oxigenación del cuerpo cavernoso. De hecho, los ensayos recientes demuestran que la síntesis de oxígeno nítrico (NO) y la integridad funcional del pene dependen del correcto suministro de oxígeno. La hipoxia produce una activación de las vías aferentes, lo que produce una vasoconstricción y es una de las causas de la reducción significativa de la actividad NO sintasa: lo que limita la velocidad de producción del NO por parte del cuerpo cavernoso del pene. Se necesitan más estudios para comprender el papel de la hipoxia crónica en los mecanismos fisiopatológicos de la DE ligada a factores de comorbilidad<sup>34</sup>

El endotelio arterial está compuesto por una membrana basal con células en reposo que ejercen una función autocrina, paracrina y endocrina. Esta monocapa de células endoteliales desempeña un papel fundamental en la regulación del tono vascular secretando sustancias vasoactivas, en particular NO, endotelina, prostaciclina y angiotensina. Además, las células endoteliales están implicadas en la activación plaquetaria, la adhesión leucocitaria y los fenómenos de trombosis.<sup>9</sup> Los factores de riesgo como la edad, el sexo, la hipertensión, la hiperlipidemia, la diabetes mellitus y el tabaquismo se han asociado a una vaso relajación anormal del endotelio.<sup>9</sup>

La edad y las enfermedades crónicas disminuyen los niveles de testosterona, el interés sexual, la función sexual, incluyendo disfunción eréctil. Aunque no está establecido, ni clínicamente ni analíticamente, los estudios sugieren que una disminución del interés sexual y la función sexual están mecánicamente vinculados a la disminución de los

niveles de testosterona.<sup>17</sup> La concentración de las hormonas sexuales va variando conforme aumenta la gravedad de la EPOC. Conforme aumenta la severidad de la EPOC, los niveles de testosterona disminuyen, así como la LH y la FSH aumentan de forma compensatoria. Comparando pacientes con EPOC moderada y severa, se observa que la testosterona y la DHEAS son más bajas en pacientes EPOC que tienen un FEV1 < 50%, por lo que hay una correlación entre la testosterona y la FEV1.<sup>29</sup>

Bajos niveles de testosterona, síntomas depresivos y la presencia de pareja están independientemente asociados con la DE. Aunque los pacientes tengan establecida la DE o no, la mayoría afirma una falta del interés sexual durante el año previo a su aparición. Varios mecanismos pueden explicar la asociación entre síntomas depresivos y DE. En primer lugar, los individuos deprimidos tienen una tendencia a la auto-crítica y son, a menudo, demasiado exigentes consigo mismos. En segundo lugar la depresión puede poner en peligro la función del sistema nervioso autónomo y por lo tanto interferir con la relajación del parasimpático en el musculo liso necesaria para la erección. También se cree que tener pareja reduce la probabilidad de la DE, ya que los hombres sin pareja podrían sobreestimar su potencia sexual, es decir, sin un compañero un paciente no puede probar si es o no capaz de mantener una erección, por lo tanto podría causar temor y ansiedad acerca de su actividad sexual<sup>17</sup>.

Las comorbilidades de la EPOC pueden tener un impacto severo en los gastos y recursos de asistencia sanitaria, pueden también aumentar la intensidad de los síntomas, aumentar el riesgo de mortalidad y quizás lo más importante tener un impacto negativo en la calidad de vida. Mientras que algunas comorbilidades son bien conocidas y tienen establecido su control y tratamiento, no todas reciben la misma atención.<sup>26</sup>

Muchos estudios prospectivos muestran una asociación entre la DE y un aumento en la mortalidad por lo que hay que dedicarle una especial atención a la prevalencia de la DE ya que puede ser una buena predictora de futuras enfermedades. Se tiene un mayor

riesgo de sufrir eventos cardiopulmonares tales como enfermedad coronaria, ACV y enfermedad vascular periférica en comparación con pacientes que no padecen DE. Sin embargo, no hay estudios tan claros para establecer la relación entre la mortalidad respiratoria y la asociación con la DE aunque haya una aparente asociación entre estas dos comorbilidades.<sup>25</sup>

Los hombres con disfunción eréctil leve a menudo no buscan tratamiento ya que piensan que su problema es temporal o psicológico (ansiedad o depresión, por ejemplo) y los médicos no les dan la suficiente importancia ya que consideran irrelevante evaluar a estos pacientes por lo que la DE leve suele ser pasada por alto en la práctica clínica. Esto es un error ya que la DE leve es también un indicador importante de riesgo subyacente de las enfermedades asociadas con la DE (hipertensión, dislipemia y la diabetes)<sup>35</sup>

Se ha demostrado que los medicamentos utilizados para la EPOC pueden tanto ayudar como obstaculizar el funcionamiento sexual.<sup>22</sup> Un estudio en fumadores ha demostrado que aquellos que conseguían dejar de fumar con parches de nicotina mejoraban la función eréctil y la salud sexual<sup>36</sup>. Por lo tanto es posible que en los pacientes con EPOC el abandono del tabaco pueda tener efectos beneficiosos adicionales sobre su salud sexual más allá del beneficio respiratorio.

La terapia de oxígeno a largo plazo ha sido estudiada para la reversión de los trastornos sexuales en los varones con EPOC. Se ha comprobado un aumento significativo de la pO<sub>2</sub> arterial y de testosterona en suero, y una disminución en la unión de hormonas sexuales a la globulina. Este tratamiento no mejora la impotencia en todos los pacientes, únicamente a un 25% de los pacientes que se trataron, a pesar de un aumento de la Po<sub>2</sub>.<sup>22</sup>

Por otra parte, con la ayuda del oxígeno terapia, los niveles de testosterona en suero se incrementaran, la disfunción sexual mejora en algunos pacientes así como la obtención de una erección matutina. Se observa una fuerte asociación entre la hipoxemia y la depresión y también entre la hipoxemia y la DE en los pacientes EPOC. Por lo que los resultados respaldan la idea de que la hipoxia aumenta la DE en pacientes EPOC<sup>14</sup> suprimiendo el eje hipotálamo hipofisario testicular<sup>15</sup>

La ventilación mecánica no invasiva (VMN) podría ser una alternativa de tratamiento para mejorar la DE, sin embargo, en un estudio realizado por Bernd Schonhofer se puede ver que la sexualidad de los pacientes que reciben VMN se reduce notablemente en comparación con los sujetos control. De hecho el 46,3 % afirma que nada ha cambiado y un 35,8% nota un detrimento en sus relaciones sexuales.<sup>20</sup>

Dosis bajas de testosterona IM en pacientes EPOC se asocia a una mejora de la composición corporal, así como un aumento de la masa libre de grasa. También se asocia a una mejora de la DE y en la calidad de la vida sexual. El tratamiento es muy bien tolerado y no hay indicios de reacciones adversas como cambios en el tamaño prostático o aumentos de los niveles de PSA. La testosterona tiene un efecto estimulante en la eritropoyesis, algunos estudios han señalado el incremento del hematocrito por encima de 51% de algunos pacientes. Hay muy pocos estudios que estén llevando esta línea de investigación, especialmente estudios que ajusten la dosis exacta de testosterona a los individuos.<sup>21</sup>

La rehabilitación pulmonar (PR) ha demostrado ser efectiva para los pacientes EPOC, tanto para los periodos estables como para después de una exacerbación. Reduce la disnea, aumenta la capacidad de ejercicio y mejora la calidad de vida de los pacientes. Se incluye dentro de la atención integrada para gestionar la EPOC. La rehabilitación pulmonar ha proporcionado a las personas con enfermedades pulmonares crónicas distintas de EPOC (es decir, pulmonar intersticial enfermedad, bronquiectasias, fibrosis quística, asma, hipertensión pulmonar, cáncer de pulmón, la cirugía de reducción de volumen pulmonar, y trasplante de pulmón) una mejora en los síntomas, una mejor tolerancia al ejercicio y un aumento en la calidad de vida. La rehabilitación pulmonar iniciada poco después de una hospitalización por exacerbación de la EPOC es clínicamente eficaz, segura y asociada con una reducción de los ingresos hospitalarios posteriores. El ejercicio realizado durante la fase aguda o crítica de la enfermedad reduce el grado de deterioro funcional y acelera la recuperación.<sup>37</sup> No contamos con demasiados estudios que traten este tema ya que se dan prioridad a otros enfoques a la hora del tratamiento.<sup>15</sup>



Sin embargo estas estrategias en la mejora de la calidad de vida requieren la participación de miembros de la familia de los pacientes, lo que dificulta su ejecución ya que tienen que aprender a manejar situaciones angustiosas y con una elevada carga emocional. La atención de los pacientes y de los miembros familiares, junto con sus preferencias y sus expectativas podría promover un enfoque más integrado en el manejo de la EPOC. Las intervenciones familiares han demostrado mejorar enfermedades crónicas como la diabetes, enfermedades cardiovasculares y el cáncer de mama aunque todavía se encuentra en investigación esta influencia en pacientes EPOC. Se asocia a unos mejores resultados en salud, es decir, menos depresión y ansiedad, por lo que mejora la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida de los pacientes y la percepción de los familiares que viven con el enfermo.<sup>38</sup>

Desafortunadamente, los problemas de rendimiento sexual entre las mujeres EPOC reciben considerablemente menos atención que los de los hombres, y hay menos recursos para ver la alteración en la excitación sexual en las mujeres.

Los lubricantes vaginales pueden ser útiles para las mujeres posmenopáusicas, pero se ocupan solamente de un aspecto dentro de los muchos cambios en la excitación física que se producen después de la menopausia. Sildenafil ha demostrado ser ineficaz en mujeres, y esto se debe en parte a que en las mujeres no solo influyen factores puramente físicos, sino que el papel psicoemocional es fundamental para conseguir una adecuada excitación. Esta observación ayuda a explicar las diferencias en la satisfacción sexual entre hombres que tienen EPOC y sus parejas femeninas, cuya falta de satisfacción se debe fundamentalmente a una falta de comunicación con la pareja.<sup>27</sup>

Algunos autores han sugerido que las mujeres con EPOC tienen menos problemas sexuales que los hombres. Se cree que esto puede ser debido a diversos factores: la DE llama más la atención y es más problemática a la hora de tratar que una lubricación vaginal inadecuada. El hombre puede sentir que pierde prestigio y poder en la relación

con su pareja (ya que el hombre normalmente tiende a adoptar un rol más activo en la relación sexual). Una mujer con EPOC es capaz de seguir manteniendo relaciones sexuales, incluso con un deterioro pulmonar superior a los hombres.<sup>11</sup>

Sería interesante que los estudios futuros dedicaran más atención a los posibles problemas sexuales en las mujeres EPOC y a las preocupaciones y necesidades de sus maridos así como plantear nuevas estrategias de abordaje de estos problemas en la consulta de atención primaria como método para obtener una visión más global y completa del paciente EPOC y sus comorbilidades asociadas.

Una fortaleza de este estudio es la revisión exhaustiva de la literatura y abordar otros trastornos sexuales más allá de la disfunción eréctil. Sin embargo también tiene una importante limitación como es la focalización en los trastornos sexuales en el varón con EPOC ante la escasez de estudios que aborden este tema en mujeres.

## **CONCLUSIONES**

Primera. Los trastornos sexuales son muy frecuentes en los pacientes con EPOC, especialmente la disfunción eréctil que afecta a 7 de cada 10 varones con la enfermedad.

Segunda. La disfunción eréctil en los pacientes con EPOC se asocia con el tabaquismo, la hipoxia y la disnea.

Tercera. Los trastornos sexuales en los pacientes con EPOC repercuten en su calidad de vida y en la de sus parejas.

Cuarta. Son necesarios estudios sobre la salud sexual en las mujeres con EPOC.

Quinta. Investigar la presencia de disfunción eréctil tendría que ser considerada en la práctica clínica diaria como parte de la valoración del paciente EPOC.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) **Rabe, K., Hurd, S., Anzueto, A., Barnes, P., Buist, S., Calverley, P., Fukuchi, Y., Jenkins, C., Rodriguez-Roisin, R., van Weel, C. and Zielinski, J.** Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 176(6), pp.532-555.
- 2) **Lopez, A.** Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *European Respiratory Journal* 2006, 27(2), pp.397-412.
- 3) Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N<sup>o</sup> 2011/6. Accesible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_512\\_EPOC\\_Lain\\_Entr\\_resum.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_512_EPOC_Lain_Entr_resum.pdf). Último acceso: 30 de mayo de 2016
- 4) **Wouters, E.** Introduction: systemic effects in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 2003; 22(Supplement 46), pp.1s-1s.
- 5) **Rosen, R., Fisher, W., Eardley, I., Niederberger, C., Nadel, A. and Sand, M.** The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Current Medical Research and Opinion* 2004; 20(5), pp.607-617.
- 6) **Lewis, R., Fugl-Meyer, K., Corona, G., Hayes, R., Laumann, E., Moreira, E., Rellini, A. and Segraves, T.** Original articles: Definitions/Epidemiology/Risk Factors for Sexual Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine* 2010 7(4), pp.1598-1607.
- 7) **Melman, A. and Gingell, J.** The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *The Journal of Urology* 1999 161(1), pp.5-11.
- 8) **Giuliano, F.** Dysfonction érectile. *Progrès en Urologie* 2013; 23(9), pp.629-637.
- 9) **Kuvin, J.** Clinical Utility of Endothelial Function Testing: Ready for Prime Time? *Circulation* 2003; 107(25), pp.3243-3247.
- 10) **Yu, D., Liu, X. and Wei, A.** Effect of chronic hypoxia on penile erectile function in rats. *Genetics and Molecular Research* 2015; 14(3), pp.10482-10489.
- 11) **Ibáñez, M., Aguilar, J., Maderal, M., Prats, E., Farrero, E., Font, A. and Escarrabill, J.** Sexuality in chronic respiratory failure: coincidences and divergences between patient and primary caregiver. *Respiratory Medicine* 2001; 95(12), pp.975-979.
- 12) **Koseoglu, N., Koseoglu, H., Ceylan, E., Cimrin, H., Ozalevli, S. and Esen, A.** Erectile dysfunction prevalence and sexual function status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Urology* 2005; 174(1), pp.249-252.

- 13) **Karadag, F., Ozcan, H., Karul, A., Ceylan, E. and Cildag, O.** Correlates of erectile dysfunction in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respirology* 2007; 12(2), pp.248-253.
- 14) **Kahraman, H., Sen, B., Koksai, N., Kiliç, M. and Resim, S.** Erectile dysfunction and sex hormone changes in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2013, 8(1), p.66.
- 15) **Turan, O., Ure, I. and Turan, P.** Erectile dysfunction in COPD patients. *Chronic Respiratory Disease* 2015; 13(1), pp.5-12.
- 16) **Shen, T., Chen, W., Lin, C., Chen, C., Tu, C., Hsia, T., Shih, C., Hsu, W. and Sung, F.** The Risk of Erectile Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine* 2015; 94(14), p.e448.
- 17) **Collins, E., Halabi, S., Langston, M., Schnell, T., Tobin, M. and Laghi, F.** Sexual Dysfunction in Men with COPD: Impact on Quality of Life and Survival. *Lung* 2012; 190(5), pp.545-556.
- 18) **Fletcher EC, Martin RJ.** Sexual Dysfunction and Erectile Impotence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest* 1982; 81(4):398-400
- 19) **Kaptein, A., van Klink, R., de Kok, F., Scharloo, M., Snoei, L., Broadbent, E., Bel, E. and Rabe, K.** Sexuality in patients with asthma and COPD. *Respiratory Medicine* 2008; 102(2), pp.198-204.
- 20) **Schönhofer, B., von Sydow, K., Bucher, T., Nietsch, M., Suchi, S., Köhler, D. and Jones, P.** Sexuality in Patients with Noninvasive Mechanical Ventilation Due to Chronic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(9), pp.1612-1617.
- 21) **Svartberg, J., Aasebø, U., Hjalmsen, A., Sundsfjord, J. and Jorde, R.** Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial. *Respiratory Medicine* 2004; 98(9), pp.906-913.
- 22) **Perimenis, P., Karkoulas, K., Konstantinopoulos, A., Alchanatis, M., Perimeni, P., Athanasopoulos, A. and Spyropoulos, K.** The impact of long-term conventional treatment for overlap syndrome (obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease) on concurrent erectile dysfunction. *Respiratory Medicine* 2007; 101(2), pp.210-216.
- 23) **Polverino, F., Santoriello, C., De Sio, V., Andò, F., de Blasio, F. and Polverino, M.** Sexual intercourse and respiratory failure. *Respiratory Medicine* 2008; 102(6), pp.927-931.
- 24) **Vincent, E. and Singh, S.** Review Article: Addressing the sexual health of patients with COPD: the needs of the patient and implications for health care professionals. *Chronic Respiratory Disease* 2007; 4(2), pp.111-115.

- 25) **Chung, R., Chan, D., Woo, J., Kwok, T., Leung, J., Lai, F. and Wong, S.** Erectile Dysfunction is Associated with Subsequent Cardiovascular and Respiratory Mortality in Cohort of 1,436 Chinese Elderly Men. *The Journal of Sexual Medicine* 2015; 12(7), pp.1568-1576.
- 26) **Scullion, J. and Vincent, E.** Erectile dysfunction in COPD: A hidden co-morbidity. *Chronic Respiratory Disease* 2016, 13(1), pp.3-4.
- 27) **Goodell, T.** Sexuality in Chronic Lung Disease. *Nursing Clinics of North America* 2007; 42(4), pp.631-638.
- 28) **Agusti, A.** Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What We Know and What We Don't Know (but Should). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2007; 4(7), pp.522-525.
- 29) **Karadag, F., Ozcan, H., Karul, A., Yilmaz, M. and Cildag, O.** Sex hormone alterations and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Clinical Practice* 2009; 63(2), pp.275-281.
- 30) **Kupryś-Lipińska, I. and Kuna, P.** Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on patient's life and his family. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2014; 82(2), pp.82-95..
- 31) **Cao, S., Gan, Y., Dong, X., Liu, J. and Lu, Z.** Association of quantity and duration of smoking with erectile dysfunction: a dose-response meta-analysis. *J Sex Med.* 2014 Oct;11(10):2376-84
- 32) **Kupelian, V., Link, C. and McKinlay, J.** Association between Smoking, Passive Smoking, and Erectile Dysfunction: Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *European Urology* 2007; 52(2), pp.416-422
- 33) **Salonia, A., Capogrosso, P., Clementi, M., Castagna, G., Damiano, R. and Montorsi, F.** Is erectile dysfunction a reliable indicator of general health status in men?. *Arab Journal of Urology* 2013; 11(3), pp.203-211.
- 34) **Verratti V, Di Giulio C, Berardinelli F, Pellicciotta M, Di Francesco S, Iantorno R et al.** The role of hypoxia in erectile dysfunction mechanisms. *Int J Impot Res.* 2007 Sep-Oct;19(5):496-500.
- 35) **Lee, J., Bénard, F., Carrier, S., Talwar, V. and Defoy, I.** Do men with mild erectile dysfunction have the same risk factors as the general erectile dysfunction clinical trial population?. *BJU International* 2010; 107(6), pp.956-960.
- 36) **Harte, C. and Meston, C.** Association between smoking cessation and sexual health in men. *BJU International* 2011; 109(6), pp.888-896.
- 37) **Spruit, M., Singh, S., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C. et al.** An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8), pp.e13-e64.

- 38) **Marques, A., Jácome, C., Cruz, J., Gabriel, R., Brooks, D. and Figueiredo, D.** Family-Based Psychosocial Support and Education as Part of Pulmonary Rehabilitation in COPD. *Chest* 2015; 147(3), pp.662-672.