



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA

Instituto Nacional de Cardiología

“Ignacio Chávez”

DISFUNCIÓN SEXUAL EN PACIENTES MASCULINOS CON  
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

**Tania Vargas Aguirre**

TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

**Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra**

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Marzo 2020.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia por su amor y apoyo incondicional durante toda mi vida,  
y por la motivación que me dan para poder alcanzar mis metas.

Al Dr. Luis M. Amezcua Guerra por su ayuda y trabajo  
invertido para hacer posible este proyecto.

Al Dr. Luis F. Pérez García por contribuir con la idea del proyecto  
y su orientación para realizarlo.

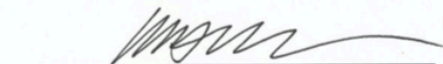
A todos mis profesores de posgrado por su valioso  
tiempo dedicado a mi formación.

A mis compañeros por la motivación  
de ser mejores cada día.

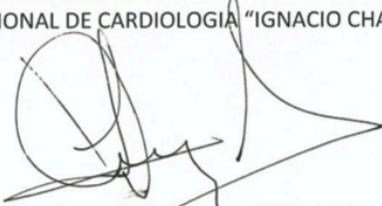
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
"IGNACIO CHAVEZ"



DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"



DR. MANUEL MARTINEZ-LAVIN GARCIA-LASCURAIN  
TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN REUMATOLOGIA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"



DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA  
TUTOR DE TESIS  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"



DRA. TANIA VARGAS AGUIRRE  
MEDICO RESIDENTE EN LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"



## ÍNDICE

I.	RESUMEN .....	5
II.	INTRODUCCIÓN .....	6
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	12
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	13
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	13
VI.	HIPÓTESIS.....	14
VII.	OBJETIVOS .....	15
VIII.	METODOLOGÍA .....	16
IX.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
X.	RESULTADOS .....	20
XI.	DISCUSIÓN.....	28
XII.	CONCLUSIONES .....	32
XIII.	ANEXOS .....	33
XIV.	BIBLIOGRAFÍA .....	40

## I. RESUMEN

**Título:** Disfunción sexual en pacientes masculinos con enfermedades reumatológicas

**Antecedente:** El efecto de las enfermedades reumatológicas es multisistémico y cada vez existe más evidencia de que los pacientes con estas enfermedades tienen mayor prevalencia de disfunción sexual. Los estudios al respecto son limitados, específicamente en pacientes masculinos, acerca de las causas y consecuencias de esta entidad. Sin embargo, por el impacto que la salud sexual juega en la calidad de vida de los pacientes, se le debe dar más importancia en la atención integral de reumatología.

**Objetivo:** Describir la prevalencia de disfunción sexual en hombres con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, así como estudiar las características clínicas asociadas y establecer si existe relación entre inflamación y riesgo cardiovascular con la presencia de disfunción sexual.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes masculinos de la consulta externa de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con diagnóstico de artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico, así como controles sanos emparejados por edad. Con previa obtención del consentimiento informado, se obtuvieron datos generales, así como de la enfermedad de base y se aplicaron los cuestionarios PHQ-9 para cribado de depresión, IIEF-5 para disfunción sexual y QRISK-3 para riesgo cardiovascular; se obtuvieron muestras de sangre para determinación de interleucina 6 (IL-6) y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

**Resultados:** Se estudiaron 26 pacientes y 23 controles sanos. Se encontró una mayor prevalencia de disfunción sexual en el grupo de pacientes en comparación con controles; 38.4% de los pacientes presentaron disfunción sexual moderada a grave comparado con 8.6% de controles. Se encontró correlación inversa entre el grado de disfunción sexual y el riesgo cardiovascular ( $\rho = -0.521$ ,  $P = 0.006$ ). En el análisis entre los pacientes con y sin disfunción sexual, se encontró asociación con la presencia de depresión con mediana de PHQ-9 de 6.5 (RIQ 3.25-8) contra 3 (RIQ 1-3.5), respectivamente ( $P = 0.048$ ); también se encontraron diferencias en el riesgo cardiovascular, con mediana de QRISK-3 de 9.7 (RIQ 7.3-11) contra 3.4 (RIQ 1.6-7.9), respectivamente ( $P = 0.032$ ). No hubo diferencias en los niveles de IL-6 y VEGF entre pacientes con y sin disfunción sexual.

**Conclusiones:** Se confirma que los pacientes con enfermedades reumatológicas tienen una mayor frecuencia de disfunción sexual en comparación con sujetos sanos. Se encontró correlación con el riesgo cardiovascular y con la frecuencia de depresión. No se encontró asociación con el perfil de citocinas o el grado de actividad de la enfermedad. Es importante la identificación de disfunción sexual en hombres con artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico, tanto por el impacto en su calidad de vida como por su potencial para identificar individuos con un mayor riesgo cardiovascular.

## II. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumatológicas habitualmente tienen un carácter sistémico que, además del daño a los diversos órganos causado por el proceso inflamatorio, tienen consecuencias importantes en la calidad de vida de los pacientes; ya sea por la presencia de dolor, discapacidad, efectos secundarios de los medicamentos, así como alteraciones psicológicas. La salud sexual es una parte fundamental en la calidad de vida, y ésta se define de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud como “un estado de bienestar físico, emocional, mental y social en relación a la sexualidad; no es meramente la ausencia de enfermedad o disfunción.”<sup>1</sup> A pesar del papel tan importante que juega en la vida de los pacientes, en la práctica clínica es comúnmente un punto que se pasa por alto durante el interrogatorio, y a su vez pocas veces los pacientes lo refieren de forma espontánea<sup>2</sup>. Esto probablemente va en relación a que el médico no quiere entrometerse en la vida íntima de los pacientes por pudor<sup>3</sup>, sin embargo hay que considerar que pueda deberse a la falta de información acerca de problemas en salud sexual en enfermedades específicas como las reumatológicas.

Una característica importante de las enfermedades autoinmunes, es su mayor prevalencia en mujeres, representando la cuarta causa de discapacidad en este grupo<sup>4</sup>. La diferencia más notoria es en lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad tiroidea autoinmune y esclerosis sistémica con una relación de mujeres a hombres de 7:1 a 10:1, mientras que en artritis reumatoide (AR) la relación es de 2:1 a 3:1<sup>5</sup>. Sin embargo, los hombres también padecen estas enfermedades; de acuerdo a estimaciones el riesgo de que desarrollen una enfermedad reumatológica a lo largo de su vida es de 1 en 20<sup>6</sup>. Por lo antes mencionado, la información disponible en la bibliografía en cuanto a disfunción sexual enfocada en pacientes masculinos es escasa.

La disfunción sexual en hombres incluye, disfunción eréctil, disminución de la libido y eyaculación anormal; para un funcionamiento adecuado se requiere que varios sistemas actúen normalmente (vascular, neurológico, hormonal y psicológico). En pacientes con enfermedades reumatológicas es un problema que se ha reportado hasta en 60% de los pacientes, sin embargo, sus causas y consecuencias no están adecuadamente dilucidadas. El origen de la disfunción sexual en estos pacientes es multifactorial, ya que contribuyen factores asociados directamente a la enfermedad (actividad, dolor, discapacidad), la respuesta psicológica al hecho de vivir con una enfermedad crónica, así como los efectos de los fármacos utilizados<sup>7</sup>.

De acuerdo a información de una revisión sistemática reciente, la prevalencia de disfunción sexual en pacientes masculinos con artritis reumatoide fue mayor (33-63%) en comparación con controles sanos (11-40%). En pacientes con lupus eritematoso sistémico, también fue mayor la prevalencia en pacientes (12-68%) comparado con controles sanos (0-22%)<sup>8</sup>. Existe más información acerca del impacto en salud sexual en pacientes con artritis reumatoide en comparación con lupus eritematoso sistémico, probablemente por su mayor prevalencia y su mayor impacto en funcionalidad.

Uno de los estudios con mayor número de pacientes con artritis reumatoide en abordar el efecto del estado de la enfermedad en la actividad sexual se realizó por Helland Y et al<sup>9</sup>. Encontraron que un tercio de los pacientes consideraron que su estado de salud afectaba de forma importante su actividad sexual; además reportaron asociación de percepción de alteraciones en su salud sexual con mayores niveles de fatiga, problemas mentales, limitación funcional y, muy relevante para nuestro estudio, con el sexo masculino.



En un grupo de pacientes holandeses con artritis reumatoide, se evidenció que éstos tenían menor deseo sexual, menos contacto sexual y se masturbaban menos frecuentemente que las personas sanas. De forma interesante, no se encontraron diferencias en cuanto a disfunción sexual en ambos grupos. Sin embargo se confirma, como en el estudio mencionado previamente, que el estado de su enfermedad y la capacidad física funcional tiene mayores repercusiones en la salud sexual en los hombres en comparación con las mujeres con artritis reumatoide<sup>7</sup>.

En relación a pacientes con lupus eritematoso sistémico, contamos con evidencia latinoamericana en la cual se determinó que la presencia de disfunción eréctil se asocia a linfopenia persistente y a uso reciente de corticoesteroides<sup>10</sup>. Además, se ha establecido en diversos estudios que los pacientes con esta enfermedad tienen niveles más altos de FSH (hormona foliculoestimulante) y LH (hormona luteinizante) como reflejo de hipogonadismo sin una causa específica hasta el momento<sup>8</sup>.

Como ya se mencionó, existen dos factores principales que contribuyen a la presencia de disfunción sexual: fisiológicos y psicológicos<sup>11</sup>. En el primer apartado se incluyen factores asociados al riesgo cardiovascular como edad, obesidad, comorbilidades y tabaquismo, lo cual se abordará más adelante. En cuanto al papel de los trastornos psicológicos se toma en cuenta principalmente depresión y ansiedad. Está bien establecido que los pacientes con depresión con mayor frecuencia tienen disfunción sexual, en algunos estudios con una prevalencia que llega a ser el doble en comparación con controles sanos<sup>12</sup>. El principal problema que se presenta en estos pacientes es la disminución en el deseo sexual. Se cree que la asociación de estas dos entidades es bidireccional, es decir, la disfunción sexual puede ser causa y consecuencia de depresión<sup>13</sup>.

Específicamente en el grupo de pacientes en el que nos enfocamos para este estudio, la prevalencia de trastornos de salud mental en el contexto de enfermedades reumatológicas es mayor que en la población general, reportándose que la presencia frecuente de ansiedad y depresión es hasta 2.5 veces mayor en los pacientes con artritis en comparación con población sana<sup>14</sup>. Con evidencia más robusta, Anyfanti *et al*<sup>11</sup> encontraron en un grupo de pacientes reumatológicos (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico) que la mayor parte de los pacientes con depresión (84.8%) y ansiedad (79.6%) presentaban disfunción sexual. Incluso después de analizar distintos factores (fármacos, riesgo cardiovascular), la presencia de depresión y ansiedad fueron los únicos predictores de disfunción sexual.

Los factores de riesgo cardiovascular se conocen como factores con un papel importante en disfunción sexual en la población general. Sin embargo, en los estudios realizados específicamente en pacientes reumatológicos no se ha corroborado esta asociación<sup>17</sup>. En los pacientes con enfermedades cardiovasculares, la asociación con disfunción sexual está ampliamente estudiada e incluso se considera un predictor de eventos cardiovasculares<sup>15</sup>. Esta asociación se atribuye a que ambas entidades comparten factores de riesgo y en ambas la disfunción endotelial tiene un papel en la fisiopatología. A su vez, la presencia de inflamación crónica de bajo grado juega un rol importante en el desarrollo de disfunción endotelial, sin olvidar que la presencia de inflamación también es causante de cambios vasculares estructurales y la aparición de aterosclerosis<sup>16</sup>.

Se resaltó el papel de la inflamación en disfunción sexual en el estudio realizado por Vlachopoulos *et al*<sup>16</sup> en el cual se evaluó en 141 hombres la presencia de disfunción eréctil y enfermedad coronaria, midiendo también niveles de marcadores inflamatorios y protrombóticos. Se encontraron niveles circulantes

elevados de estos marcadores en pacientes con disfunción sexual con o sin enfermedad cardiovascular. Un hallazgo relevante en este estudio es que de todas las citocinas medidas: interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), factor de necrosis tumoral- alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína C reactiva ultra sensible (PCR), interleucina-6 (IL-6), factor de von Willebrand, fibrinógeno, inhibidor del activador de plasminógeno-1, activador tisular de plasminógeno, solamente IL-6 no se encontró elevada en los pacientes; por lo que los autores sugieren que ésta última citocina podría utilizarse como una forma de descartar disfunción eréctil.

Las citocinas son proteínas reguladoras del sistema inmune, por lo que juegan un papel crítico en la fisiopatología de las enfermedades que estudiaremos. Hasta el momento no está claro el papel de la interacción de estas citocinas en la disfunción sexual, pero hay evidencia de su papel para el mantenimiento de los testículos como sitios inmunológicamente privilegiados, así como de otras funciones para preservar la espermatogénesis<sup>18</sup>. Recientemente se ha corroborado que ciertas citocinas tienen un rol en la fisiopatología de la disfunción eréctil. Por ejemplo, Carneiro *et al*<sup>19</sup>, consideran que existe una relación humoral entre la disfunción eréctil y la enfermedad cardiovascular por el papel de TNF- $\alpha$  como inductor de disfunción endotelial; los niveles séricos de esta citocina se han visto elevados en pacientes con disfunción eréctil moderada a grave, así como en pacientes con enfermedad coronaria. Existe evidencia del papel de diversas citocinas en el desarrollo de algunas patologías del sistema reproductivo masculino principalmente en relación a infertilidad, sin embargo aún no se ha definido hasta qué grado. En el estudio realizado por Havrylyuk *et al*<sup>21</sup>, se encontraron diferencias importantes en los niveles de citocinas de pacientes con infertilidad comparado con controles sanos: elevación de factor de crecimiento transformante-beta 1 (TGF- $\beta$ 1), interleucina-10 (IL-10), interleucina-18 (IL-18), e interferón gama (IFN- $\gamma$ ) en el grupo de pacientes.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), es una citocina que participa en la angiogénesis, linfangiogénesis, permeabilidad vascular y hematopoyesis<sup>22</sup>. Se conoce que sus niveles pueden elevarse en patologías específicas como: neoplasias, cardiopatía isquémica, diabetes, trastornos reproductivos e inflamatorios. Existe relación entre VEGF e IL-6, ya que se ha observado que se pueden elevar de forma simultánea en padecimientos específicos como síndrome metabólico y cáncer<sup>23</sup>. En un estudio realizado por Foster et al<sup>24</sup> en el cual se buscó la asociación entre marcadores inflamatorios, endoteliales y de angiogénesis en pacientes con artritis reumatoide, se encontró una correlación fuerte entre VEGF e IL-6, los cuales además tuvieron correlación con actividad de la enfermedad.

Con este estudio buscamos expandir el conocimiento acerca de la prevalencia de disfunción sexual y los factores epidemiológicos asociados en los pacientes masculinos con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. En nuestro conocimiento, éste es el primer estudio enfocado en pacientes masculinos con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico que evalúa la presencia de disfunción sexual y su asociación con factores clínicos e inmunológicos.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La salud sexual es una parte fundamental de la calidad de vida de los pacientes y, específicamente en pacientes masculinos con enfermedades reumatológicas está muy poco estudiado y no se toma en cuenta en la gran mayoría de las consultas. El objetivo de los reumatólogos es la salud integral de los pacientes, por lo que entender el papel de la disfunción sexual e interrogar directamente acerca de su presencia como parte de la atención clínica debería generalizarse.

Se conocen las asociaciones con depresión, ansiedad, carga de la enfermedad, fármacos y factores de riesgo cardiovascular por estudios diversos, sin embargo, no se ha estudiado específicamente su asociación con citocinas pro inflamatorias propias de la enfermedad de base, específicamente IL-6, la cual no se ha asociado de forma independiente a la presencia de disfunción sexual. Esto es relevante porque ya conocemos la asociación de inflamación y enfermedad cardiovascular en los pacientes reumatológicos, sin embargo, se desconoce si esta misma inflamación participa en el desarrollo de disfunción sexual.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Los pacientes con enfermedades reumatológicas tienen mayor prevalencia de disfunción sexual, lo cual contribuye a una menor calidad de vida; en el grupo de pacientes masculinos este problema está poco estudiado. La mayoría de los estudios en la literatura son epidemiológicos y no hay suficiente información comparando diversas enfermedades con la salud sexual.

#### **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La disfunción sexual en pacientes con enfermedades reumatológicas tiene asociación con el patrón inflamatorio y la carga de riesgo cardiovascular de estas enfermedades?

## **VI. HIPÓTESIS**

### **Hipótesis nula:**

-Los pacientes con enfermedades reumatológicas no tienen mayor prevalencia de disfunción sexual que las personas sanas y no existe asociación con su perfil inflamatorio y carga de riesgo cardiovascular.

### **Hipótesis alterna:**

- Los pacientes con enfermedades reumatológicas tienen mayor prevalencia de disfunción sexual que las personas sanas y existe asociación con su perfil inflamatorio y carga de riesgo cardiovascular.

## **VII. OBJETIVOS**

### **1) Objetivo primario**

Describir la prevalencia de disfunción sexual en hombres con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

### **2) Objetivo secundarios:**

- Describir las características clínicas asociadas con la presencia de disfunción sexual.
- Establecer si existe relación entre inflamación y disfunción sexual.
- Estudiar si existe asociación entre riesgo cardiovascular y disfunción sexual en este subgrupo de pacientes.



## VIII. METODOLOGÍA

### **Diseño del estudio**

Estudio transversal, observacional y descriptivo.

### **Descripción de la población de estudio**

Pacientes masculinos pertenecientes a la consulta de externa del departamento de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con diagnóstico confirmado de lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico establecido de lupus eritematoso sistémico y/o artritis reumatoide de acuerdo a los criterios de clasificación: SLICC para lupus eritematoso sistémico<sup>25</sup> y criterios 2010 para artritis reumatoide<sup>26</sup>.
- Firma de consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no hayan iniciado vida sexual activa.
- Ausencia de actividad sexual en los últimos 6 meses.
- Uso de terapias biológicas anti-citocinas.

### **Criterios de eliminación**

- Retiro de consentimiento o que el paciente ya no desee participar.
- Pérdida significativa de muestras o de datos.

## Especificación de variables

- **Variables independientes:**

- Datos demográficos: edad,
- Diagnóstico de lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide
- Comorbilidades: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, etc.
- Tabaquismo o etilismo
- Citocinas: IL-6, VEGF

- **Variables dependientes:**

- Depresión por cribado con escala PHQ-9<sup>27</sup>
- Disfunción sexual por cuestionario IIEF-5<sup>28</sup>
- Riesgo cardiovascular con calculadora QRISK-3<sup>29</sup>
- Escala de actividad de las enfermedades estudiadas: SLEDAI-2K<sup>30</sup> en lupus eritematoso sistémico y DAS-28PCR<sup>31</sup> en artritis reumatoide.

## Muestra

No se realizó cálculo del tamaño de la muestra. El muestreo fue por conveniencia y la colección de pacientes se realizó entre mayo y septiembre de 2019.

## Técnica de recolección de datos y muestras

Durante un periodo de 6 meses (mayo-septiembre 2019) se recolectaron muestras y datos de los pacientes y controles que aceptaron participar en el protocolo. Se obtuvo la información clínica del expediente electrónico del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Los pacientes y controles completaron una hoja de recolección de datos y los siguientes cuestionarios (se incluyen en el apartado de anexos):

- PHQ-9
- IIEF-5
- QRISK-3

A todos los pacientes se les extrajo la muestra mediante punción venosa antecubital 10 mL de sangre periférica en tubo con EDTA K<sub>2</sub> aplicado por aspersion. Se realizó centrifugación de todas las muestras para obtención de suero, el cual se almacenó en alicuotas a temperatura de -80°C para posteriormente cuantificar la concentración de IL-6 y VEGF mediante el inmunoensayo enzimático ligado a enzimas (ELISA) con reactivos comercialmente disponibles y siguiendo las instrucciones del fabricante.

## **IX. ANALISIS ESTADÍSTICO**

De acuerdo al tamaño muestral y a la distribución no paramétrica de variables, se utilizó estadística no Gaussiana. Las variables dicotómicas se describieron mediante porcentajes y el contraste entre grupos se realizó mediante la prueba exacta de Fisher. Las variables ordinales y dimensionales se describen mediante mediana y rangos intercuartiles, mientras que los contrastes entre grupos se realizó mediante prueba U de Mann-Whitney. El grado de asociación entre variables se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Todos los análisis se realizaron bajo el principio de dos colas y se asignó un valor de significancia estadística en  $P < 0.05$ . Todos los análisis se procesaron mediante el programa estadístico GraphPad Prism versión 6.0 (GraphPad Prism, La Jolla, CA, USA)

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Abril 2019	Mayo- Septiembre 2019	Septiembre- Octubre 2019	Noviembre 2019
Elaboración de documento y recolección de Bibliografía				
Recolección de Datos				
Análisis de Datos				
Presentación de Resultados				

## X. RESULTADOS

Se incluyeron 35 pacientes y 25 controles, se excluyeron 9 pacientes y 2 controles por no tener actividad sexual en los últimos 6 meses. Por lo tanto, se estudiaron un total de 26 pacientes: 9 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, 16 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, 1 paciente con superposición de ambas enfermedades (Rupus), así como un total de 23 controles sanos. Se tomaron en cuenta los siguientes datos demográficos: edad, estado civil, paridad. En cuanto a características clínicas: diagnóstico de base (AR, LES, superposición), años de evolución con la enfermedad, presencia de otras comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, hipotiroidismo, cardiopatía), medicamentos de uso crónico, escala de actividad (DAS28-PCR para AR y SLEDAI-2K para LES), puntaje de PHQ-9 para depresión, puntaje de IIEF-5 para disfunción sexual, puntaje de QRISK-3 (a 10 años, riesgo relativo, edad cardiaca sana). Las características generales de los pacientes se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas**

	PACIENTES N=26 (%)	CONTROLES N=23 (%)	P
<b>EDAD, AÑOS</b>	50 (38.2-56)	44 (29-49)	<b>0.105</b>
<b>MEDIANA</b>			
<b>CASADOS</b>	22 (84.6%)	17 (73.9%)	<b>0.353</b>
<b>HIJOS BIOLÓGICOS</b>	2 (0.25-3)	2 (2-2)	<b>0.145</b>
<b>ENFERMEDAD BASE</b>			
<b>AR</b>	16 (61.5%)	-	
<b>LES</b>	9 (34.6%)	-	
<b>RUPUS</b>	1 (3.8%)	-	
<b>EVOLUCIÓN, MEDIANA AÑOS</b>	6 (3.2-10.5)	-	
<b>SLEDAI-2K, MEDIANA</b>	2 (0.5-2)	-	
<b>DAS28-PCR, MEDIANA</b>	2.68 (1.7-3.7)	-	
<b>COMORBILIDADES</b>			
<b>DM2</b>	3 (11.5%)	2 (8.6%)	<b>1</b>
<b>HAS</b>	4 (15.3%)	3 (13%)	<b>1</b>

<b>HIPOTIROIDISMO</b>	2 (7.6%)	0 (0%)	<b>0.491</b>
<b>CARDIOPATÍA</b>	7 (26.9%)	0 (0%)	<b>0.004</b>
<b>TABAQUISMO</b>	6 (23%)	1 (4.3%)	<b>0.061</b>
<b>FÁRMACOS</b>			
<b>MTX</b>	16 (61.5%)	-	
<b>HCO/CQ</b>	17 (65.3%)	-	
<b>LEF</b>	3 (11.5%)	-	
<b>SSZ</b>	6 (23%)	-	
<b>AZA</b>	4 (15.3%)	-	
<b>MMF</b>	3 (11.5%)	-	
<b>PDN &gt;10 MG</b>	3 (11.5%)	-	
<b>PDN ≤ 10 MG</b>	8 (30.7%)	-	
<b>DEPRESIÓN (PHQ-9), MEDIANA</b>	3 (1-7.75)	3 (1-5)	<b>0.378</b>
<b>LEVE</b>	5 (19.2%)	7 (30.4%)	
<b>MODERADA</b>	3 (11.5%)	1 (3.8%)	
<b>MOD-SEVERA</b>	2 (7.6%)	0 (0%)	
<b>DISFUNCIÓN SEXUAL (IIEF-5), MEDIANA</b>	19 (14-21)	23 (18.5-25)	<b>0.001</b>
<b>SIN/LEVE</b>	16 (61.5%)	21 (91.3%)	
<b>MODERADA/GRAVE</b>	10 (38.4%)	2 (8.6%)	
<b>QRISK3, MEDIANA</b>	6.4 (2.3-11)	2.3 (0.35-3.25)	<b>0.006</b>
<b>IL-6, PG/ML</b>	7.5 (3.9-21.01)	3.9 (3.9-3.9)	<b>0.0009</b>
<b>MEDIANA</b>			
<b>VEGF, PG/ML</b>	15 (15-24.5)	35.33 (15-81.5)	<b>0.072</b>
<b>MEDIANA</b>			

AR: Artritis Reumatoide LES: Lupus Eritematoso Sistémico, SAF: Síndrome de anticuerpos Antifosfolípidos, DM2 diabetes mellitus tipo 2, HAS: Hipertensión arterial sistémica, MTX: Metotrexato, LFN: Leflunomida, MMF: Micofenolato, SSZ: Sulfasalazina, AZA: Azatioprina. PDN: Prednisona, SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, DAS-28 PCR: Disease Activity Score con proteína C reactiva de 3 variables, PHQ-9: Patient Health Questionnaire, IIEF-5: International Index Erectile Function, QRISK-3: 10-year Cardiovascular Disease Risk Calculator, VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascolar

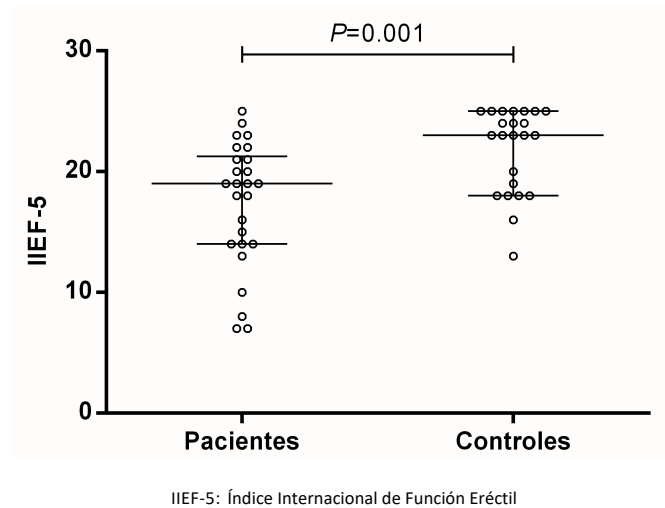
La mediana de edad fue de 50 años en el grupo de pacientes y de 44 años en el grupo de controles ( $P=0.105$ ). La paridad fue similar en ambos grupos. Dentro del grupo de pacientes, la mediana de evolución de la enfermedad fue de 6 años. En cuanto a las comorbilidades reportadas, en el grupo de pacientes el 26.9% reportó alguna cardiopatía (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, valvulopatía, miocardiopatía dilatada), 11.5% reportó diabetes mellitus tipo 2, el 15.3% hipertensión arterial sistémica, el 7.6% hipotiroidismo, mientras que en el

grupo de controles 13% reportó hipertensión arterial sistémica y 8.6% diabetes mellitus tipo 2.

En el grupo de pacientes, la mayor parte se encontraba en tratamiento con antimaláricos 65.3%, metotrexato 61.5%, seguido por orden de frecuencia de sulfasalazina 23%, azatioprina 15.3%, leflunomida y ácido micofenólico 11.5%. De los pacientes con uso crónico de prednisona, 30.7% se encontraba con dosis menor o igual a 10 mg/día y 11.5% con dosis mayores a 10 mg/día. En cuanto a la actividad de la enfermedad, en los pacientes con artritis reumatoide la mediana de DAS28-PCR fue de 2.68 con rango intercuartil de 1.7-3.7, recordando que dentro de esta escala de actividad <2.6 se considera remisión de la enfermedad, 2.6-3.2 actividad baja, 3.2-5.1 actividad moderada y >5.1 actividad alta<sup>29</sup>. Mientras que en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, la mediana de SLEDAI-2K fue de 2 con rango intercuartil de 0.5-2; considerándose que la mayor parte del grupo se encontraba con actividad leve o inactiva<sup>30</sup>.

Para evaluar la presencia de disfunción sexual, se aplicó el cuestionario IIEF-5. Al comparar el grupo de pacientes contra los controles sanos, la mediana de IIEF-5 para el primer grupo fue de 19 y para el segundo de 23 con una diferencia estadísticamente significativa ( $P=0.001$ ) como se muestra en la figura 1. En el grupo de pacientes solamente el 23.1% no presentaron ningún grado de disfunción sexual comparado con 65.2% en los controles. El 38.4% de los pacientes presentaron disfunción sexual moderada a grave, es decir con puntaje de IIEF-5 <16, mientras que, en el grupo de controles sanos solamente el 8.6%.

Figura 1. Disfunción sexual en pacientes vs controles.

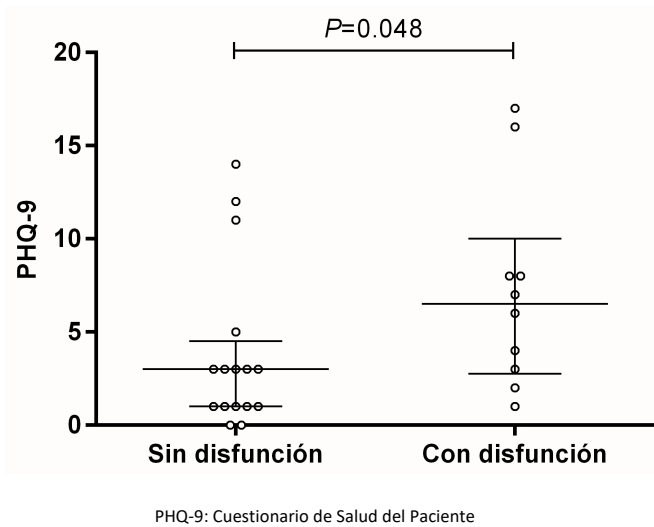


En cuanto a depresión, se utilizó el cuestionario PHQ-9 con el cual se cataloga el nivel de depresión en mínimo o ausente 1-4, leve 5-9, moderado 10-14, moderado-grave 15-19 y grave 20-27. Tanto en el grupo de pacientes como en el grupo de controles sanos, la mediana fue de 3: en el grupo de pacientes 19.2% con depresión leve, 11.5% moderada y 7.6% moderada severa; mientras que en el grupo de controles sanos, 30.4% con depresión leve y 3.8% moderada.

Se realizó análisis intragrupo de los pacientes, dividiendo en dos: los que no tienen disfunción sexual o si la tienen es leve, y en los pacientes con disfunción sexual bien establecida (IIEF-5 <17). Al comparar dentro del grupo de pacientes los que presentaron disfunción sexual comparado con los que no, en el primer grupo se observó una mediana de PHQ-9 de 6.5 con rango intercuartil de 3.25-8, mientras que en el grupo sin disfunción sexual una mediana de 3 con rango intercuartil de 1-3.5 con una diferencia estadísticamente significativa (p=0.048) como se presenta en la figura 2.



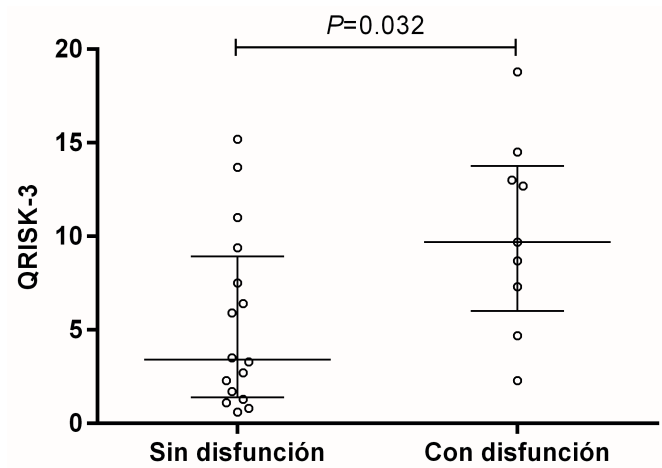
Figura 2. Depresión en pacientes con y sin disfunción sexual



El tercer cuestionario que se aplicó fue QRISK-3 para evaluar el riesgo cardiovascular de la población a estudiar. La mediana de QRISK-3 en el grupo de pacientes fue de 6.4 comparado con 2.3 en el grupo de controles sanos con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.006$ ); este valor se traduce en el riesgo en porcentaje de presentar un evento cardiovascular como infarto agudo al miocardio o enfermedad cerebrovascular dentro de los próximos 10 años. También se realizó la comparación dentro del grupo de pacientes entre los que presentaron disfunción sexual y los que no, en el primer grupo con una mediana de QRISK-3 de 9.7 comparado con 3.4, también con una diferencia significativa ( $P=0.032$ ) como se observa en la figura 3. En la comparación entre grupos por QRISK-3, se eliminó a un paciente por tener menos de 25 años ya que la edad no es aceptada en la calculadora.

Entre estos dos grupos, no se encontró diferencia significativa en cuanto a edad, tabaquismo y tiempo de evolución de la enfermedad, pero sí entre número de hijos: el grupo de pacientes sin disfunción sexual con una mediana de 2 hijos comparado con 3 hijos en el otro grupo ( $P=0.036$ ).

**Figura 3. Riesgo cardiovascular en pacientes con y sin disfunción sexual**



QRISK-3: Calculadora de Riesgo Cardiovascular a 10 años

Finalmente, se tomaron en cuenta los niveles de IL-6 y VEGF. En relación a IL-6 en el grupo de pacientes, la mediana fue de 7.5 pg/ml mientras en el grupo de controles sanos, de 3.9 pg/ml representando una diferencia significativa ( $P=0.0009$ ); al comparar esta misma citocina entre los pacientes con o sin disfunción sexual no se observaron diferencias estadísticamente significativas, 5.6 pg/ml y 9.1 pg/ml respectivamente ( $p=0.598$ ). En cuanto a VEGF, aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa destaca que la mediana fue mayor en el grupo de controles sanos 35.33 pg/ml que en el de pacientes 15 pg/ml ( $p=0.072$ ). Al realizar la comparación de pacientes con y sin disfunción sexual, los valores fueron muy similares: 18.3 pg/ml y 15 pg/ml respectivamente ( $p=0.379$ ).

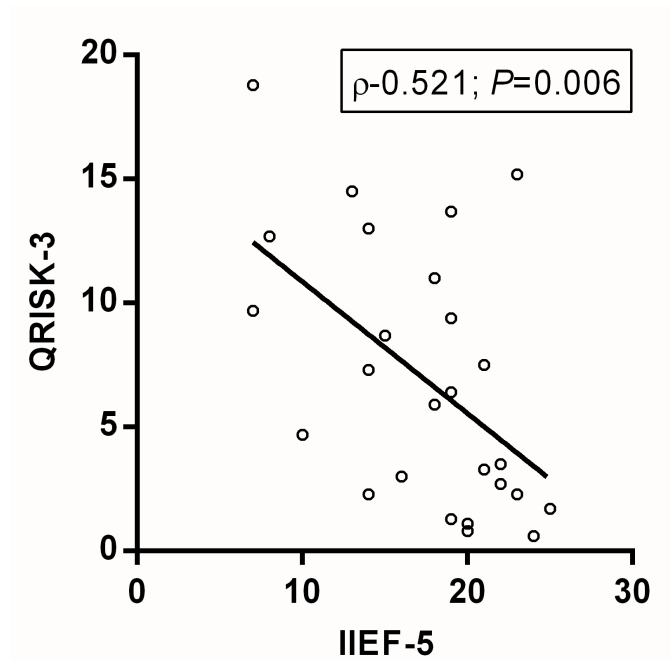
**Tabla 2. Comparación de características clínicas de pacientes con y sin disfunción sexual**

	PACIENTES SIN DISFUNCION SEXUAL N=16 (61.5%)	PACIENTES CON DISFUNCION SEXUAL N=10 (38.4%)	P
<b>EDAD, AÑOS MEDIANA</b>	47 (34.7-56.2)	51.5 (47.7-55.7)	<b>0.524</b>
<b>HIJOS BIOLÓGICOS</b>	2 (0-2)	3 (2-3.75)	<b>0.036</b>
<b>ENFERMEDAD BASE</b>			
<b>AR</b>	10 (62.5%)	6 ( 60%)	<b>0.898</b>
<b>LES</b>	6 (37.5%)	3 ( 30%)	<b>0.695</b>
<b>RUPUS</b>	0 (0%)	1 (10%)	
<b>EVOLUCIÓN, MEDIANA AÑOS</b>	6 (3.7-11.2)	5 (3.5-7.5)	<b>0.54</b>
<b>COMORBILIDADES</b>			
<b>DM2</b>	0 (0%)	3 (30%)	<b>0.046</b>
<b>HAS</b>	1 (6.25%)	3 (30%)	<b>0.264</b>
<b>HIPOTIROIDISMO</b>	2 (12.5%)	0 (0%)	<b>0.507</b>
<b>CARDIOPATÍA</b>	2 (18.7%)	5 (50%)	<b>0.189</b>
<b>TABAQUISMO</b>	3 (18.7%)	3 (30%)	<b>0.507</b>
<b>FÁRMACOS</b>			
<b>MTX</b>	10 (62.5%)	6 (60%)	
<b>HCQ/CQ</b>	11 (68.7%)	6 (60%)	
<b>LEF</b>	2 (12.5%)	1 (10%)	
<b>SSZ</b>	2 (12.5%)	4 (40%)	
<b>AZA</b>	3 (18.7%)	1 (10%)	
<b>MMF</b>	1 (6.2%)	2 (20%)	
<b>PDN</b>	7 (43.7%)	4 (40%)	
<b>DIURÉTICOS/ ANTIHIPERTENSIVOS</b>	5 (31.2%)	6 (60%)	
<b>DEPRESIÓN (PHQ-9), MEDIANA</b>	3 (1-3.5)	6.5 (3.25-8)	<b>0.048</b>
<b>SIN DEPRESIÓN</b>	12 (75%)	4 (40%)	
<b>CON DEPRESIÓN</b>	4 (25%)	6 (60%)	
<b>QRISK-3, MEDIANA</b>	3.4 (1.6-7.9)	9.7 (7.3-11)	<b>0.032</b>
<b>IL-6, PG/ML MEDIANA</b>	9.1 (3.9-24.9)	5.6 (3.9-20.4)	<b>0.598</b>
<b>VEGF, PG/ML MEDIANA</b>	15 (15-17.4)	18.3 (15-28)	<b>0.379</b>

AR: Artritis Reumatode LES: Lupus Eritematoso Sistémico, SAF: Síndrome de anticuerpos Antifosfolipidos, DM2 diabetes mellitus tipo 2, HAS: Hipertensión arterial sistémica, MTX: Metotrexato, LFN: Leflunomida, MMF: Micofenolato, SSZ: Sulfasalazina, AZA: Azatioprina. PDN: Prednisona, SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, DAS-28 PCR: Disease Activity Score con proteína C reactiva de 3 variables, PHQ-9: Patient Health Questionnaire, IIEF-5: International Index Erectile Function, QRISK-3: 10-year Cardiovascular Disease Risk Calculator, VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

Para el análisis de correlación de las variables en el grupo de pacientes, se calculó el coeficiente de Spearman encontrando correlación significativa únicamente con riesgo cardiovascular por QRISK-3 ( $r=-0.521$ ,  $P=0.006$ ) como se presenta en la figura 4. No se encontró correlación con edad ni con el grado de depresión.

Figura 4. Relación entre riesgo cardiovascular y disfunción sexual



QRISK-3: Calculadora de Riesgo Cardiovascular a 10 años, IIEF-5: Índice Internacional de Función Erétil

## XI. DISCUSIÓN

La disfunción sexual es una patología multifactorial y con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Desafortunadamente dentro de la práctica clínica, la sexualidad es una parte que no se toma en cuenta en una gran parte de los casos. Está reportado que una gran variedad de factores juega un papel importante en que la función sexual se vea afectada: dolor, fatiga, rigidez, incapacidad funcional, depresión, ansiedad, imagen corporal negativa, reducción de la libido, desequilibrio hormonal, y tratamiento farmacológico.<sup>32</sup>

Con este estudio, se corrobora lo reportado por múltiples autores de que existe una mayor prevalencia de disfunción sexual en los hombres con enfermedades reumatológicas (en este caso, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico) en comparación con hombres sanos. La diferencia entre ambos grupos es significativa, en el grupo de pacientes solamente el 23% no presentó ningún grado de disfunción sexual, mientras que en el grupo de controles 65.2%. Además, en ninguno de los controles sanos se encontró disfunción sexual moderada o grave, mientras que 15.2% de los pacientes entraron dentro de esta categoría.

Dentro de las comparaciones entre el grupo de pacientes y controles sanos, también se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores de IL-6 ( $P=0.0009$ ). Este resultado era el esperado, por el papel de IL-6 en la fisiopatología de las enfermedades reumatológica; la producción descontrolada de esta interleucina puede llevar al desarrollo de diversas enfermedades mediadas por inmunidad<sup>33</sup>. En LES, juega un papel indispensable en la hiperactividad de células B y puede tener un papel directo en mediar el daño tisular<sup>34</sup>; en algunos estudios se ha encontrado que los niveles séricos de IL-6 correlacionan con actividad de la enfermedad y niveles de anticuerpos anti-DNA<sup>35</sup>. En AR, IL-6 contribuye a la producción de anticuerpos, promueve el predominio de Th17 (linfocitos T cooperadores 17) sobre T reg (linfocitos T reguladores) en células T CD4+, y está

involucrada directamente en el desarrollo de inflamación local al inducir la producción de IL-8, MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos-1) y al activar la expresión de moléculas de adhesión, así como reclutar leucocitos a las articulaciones involucradas<sup>36</sup>. Además, induce a la proliferación del sinovio y diferenciación de osteoclastos causando osteoporosis y erosiones<sup>37</sup>.

Con esta información puede parecer redundante la determinación de niveles de IL-6 en este estudio, sin embargo el interés radica en dos puntos importantes: primero, investigar si el grado de inflamación o actividad de la enfermedad está asociado a la presencia de disfunción sexual, y segundo, discriminar que su elevación no se deba únicamente a la presencia de disfunción sexual, esto en base a un estudio<sup>16</sup> realizado en pacientes con enfermedad cardiovascular y disfunción sexual en el cual se encontró que IL-6 fue la única citocina que no se asoció a esta última patología.

Por otro lado, la medición de niveles de VEGF se realizó por varias razones: juega un papel como tratamiento para disfunción eréctil por sus propiedades angiogénicas<sup>38</sup>, tiene funciones como aumento en permeabilidad vascular, migración celular, vasodilatación dependiente del endotelio, remodelación vascular y estimulación de inestabilidad de placas ateroscleróticas<sup>39</sup> por lo que está claramente reportada su asociación con disfunción endotelial en patologías como preeclampsia<sup>40</sup>, síndrome metabólico<sup>41</sup>, y enfermedades cardiovasculares<sup>42</sup>, y finalmente por su papel inflamatorio<sup>24</sup>. En nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas en niveles de VEGF entre pacientes y controles sanos ( $P=0.072$ ), y tampoco entre pacientes con y sin disfunción sexual ( $P=0.379$ ).

Se determinaron los niveles de IL-6 y VEGF en busca de corroborar la hipótesis del papel del perfil inflamatorio, sin embargo, al menos con los hallazgos de nuestro estudio éste no parece tener un papel determinante como causa de disfunción sexual en la población estudiada, ya que no se encontró diferencia estadísticamente

significativa en el subanálisis dentro de los pacientes con y sin disfunción sexual ( $P=0.598$ ) en los niveles de IL-6. Sin embargo, para llegar a una conclusión es necesario estudiar otras citocinas involucradas en la fisiopatogenia de las enfermedades estudiadas como IL-10, TNF- $\alpha$ .

En cuanto a factores asociados a la enfermedad, no se encontraron diferencias significativas entre el tiempo de evolución de la enfermedad, escala de actividad en pacientes con artritis reumatoide o tipo de tratamiento inmunosupresor. Se encontró asociación con depresión en el subanálisis de pacientes con disfunción sexual en comparación con los pacientes sin disfunción sexual ( $p=0.048$ ), lo cual va de acuerdo a la bibliografía disponible en la cual se reporta evidencia de asociación con trastornos mentales como ansiedad y depresión<sup>11</sup>.

Uno de los hallazgos más relevantes de nuestro estudio es la asociación de disfunción sexual con riesgo cardiovascular medido por QRISK-3. Se encontró diferencia estadísticamente significativa tanto entre pacientes y controles sanos ( $P=0.006$ ), así como entre pacientes con disfunción sexual comparado con pacientes sin disfunción sexual ( $P=0.032$ ). La importancia de este hallazgo radica en que, a pesar de que en la población general los factores de riesgo cardiovascular están indiscutiblemente asociados a la presencia de disfunción sexual, en la población de pacientes con enfermedades reumatológicas existe evidencia discordante, ya que en un estudio enfocado específicamente al impacto de factores de riesgo cardiovascular en disfunción sexual en reumatología solamente se encontró asociación con edad<sup>17</sup>, mientras que en un estudio<sup>43</sup> analizando los factores asociados con disfunción sexual en artritis reumatoide sí se encontró correlación con riesgo cardiovascular medido por la escala SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)<sup>44</sup>. A diferencia de este último estudio con hallazgos similares, nuestro estudio toma en cuenta la escala QRISK-3<sup>29</sup>, la cual es más reciente y toma en cuenta la presencia de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico; es importante mencionar que la

asociación de riesgo cardiovascular con disfunción sexual en los pacientes, se encontró tanto en el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares en los próximos 10 años ( $P=0.032$ ), y en la edad cardiaca sana QRISK-3 que establece la edad a la que una persona sana de las mismas características tiene el mismo riesgo a 10 años de eventos ( $P=0.032$ ).

Nuestra observación con estos hallazgos, es que la asociación más estrecha de disfunción sexual en pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico es con riesgo cardiovascular seguido de depresión.



## **XII. CONCLUSIONES**

Nuestro estudio es el primero enfocado en la presencia de disfunción sexual en pacientes masculinos con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico que reúne factores clínicos específicos de la enfermedad, factores independientes como depresión y riesgo cardiovascular, así como marcadores de inflamación y disfunción endotelial (IL-6 y VEGF). Con los resultados obtenidos, podemos concluir que efectivamente los pacientes con enfermedades reumatológicas tienen mayor disfunción sexual y que en este grupo de pacientes está estrechamente asociada a riesgo cardiovascular y depresión. Como era esperado, los pacientes tienen mayores niveles de IL-6 comparado con controles sanos, lo cual traduce en mayor inflamación, sin embargo dentro de los pacientes no hay diferencia entre los niveles de IL-6 y la presencia de disfunción sexual. Es decir, con nuestro estudio no se puede confirmar que los procesos inflamatorios propios de las enfermedades estudiadas estén asociados al desarrollo de disfunción sexual; sin embargo, solamente se midieron niveles de IL-6 y VEGF lo cual es una limitante, pero deja abierta la posibilidad de extender este estudio e incluir mayor cantidad de pacientes y de citocinas medidas.

Sin duda, los hallazgos principales del estudio son la alta prevalencia de disfunción sexual en la población estudiada y su asociación con riesgo cardiovascular. Por lo tanto, es indispensable promover la identificación y seguimiento de disfunción sexual en la consulta de reumatología, tanto por el impacto que puede tener en la calidad de vida y salud mental, así como por su potencial para identificar a pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

### XIII. ANEXOS

#### Hoja de recolección de datos

“Disfunción sexual en pacientes masculinos con enfermedades reumatológicas”

Nombre: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Fecha de captura: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Vida sexual activa:  Sí  No Pareja sexual actualmente:  Sí  No

¿Tiene hijos biológicos?  Sí  No. Si contestó que sí, ¿cuántos? \_\_\_\_\_

¿Cuánto tiempo les tomó concebir en cada embarazo?

\_\_\_\_\_

Diagnóstico de base:

Artritis reumatoide  Lupus eritematoso sistémico

Año del diagnóstico: \_\_\_\_\_

Escala de actividad de enfermedad de base en última consulta:

DAS28-PCR: \_\_\_\_\_

SLEDAI-2K: \_\_\_\_\_

Comorbilidades:

Hipertensión arterial sistémica	Gota	Osteoartritis	Tabaquismo
Infarto agudo al miocardio	Enfermedad tiroidea	Otras:	Consumo de alcohol
Angina estable	Diabetes mellitus		Otras drogas:
Angina inestable	Síndrome de Sjögren		
Enfermedad renal crónica	Fibromialgia		

Fármacos actuales y dosis:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## CUESTIONARIO SOBRE LA SALUD DEL PACIENTE-9 (PHQ-9)

Durante las últimas 2 semanas, ¿qué tan seguido ha tenido molestias debido a los siguientes problemas?  
(Marque con un "□" para indicar su respuesta)

	Ningún día	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Poco interés o placer en hacer cosas	0	1	2	3
2. Se ha sentido decaído(a), deprimido(a) o sin esperanzas	0	1	2	3
3. Ha tenido dificultad para quedarse o permanecer dormido(a), o ha dormido demasiado	0	1	2	3
4. Se ha sentido cansado(a) o con poca energía	0	1	2	3
5. Sin apetito o ha comido en exceso	0	1	2	3
6. Se ha sentido mal con usted mismo(a) – o que es un fracaso o que ha quedado mal con usted mismo(a) o con su familia	0	1	2	3
7. Ha tenido dificultad para concentrarse en ciertas actividades, tales como leer el periódico o ver la televisión	0	1	2	3
8. ¿Se ha movido o hablado tan lento que otras personas podrían haberlo notado? o lo contrario – muy inquieto(a) o agitado(a) que ha estado moviéndose mucho más de lo normal	0	1	2	3
9. Pensamientos de que estaría mejor muerto(a) o de lastimarse de alguna manera	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_

=Total Score: \_\_\_\_\_

Si marcó cualquiera de los problemas, ¿qué tanta dificultad le han dado estos problemas para hacer su trabajo, encargarse de las tareas del hogar, o llevarse bien con otras personas?

No ha sido difícil

Un poco difícil

Muy difícil

Extremadamente difícil

Elaborado por los doctores Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke y colegas, mediante una subvención educativa otorgada por Pfizer Inc. No se requiere permiso para reproducir, traducir, presentar o distribuir.

Cuestionario IIEF-5 (International Index of Erectile Function)

<b>En los últimos 6 meses:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>¿Cómo califica su confianza en poder lograr y mantener una erección?</li> </ul>	Muy baja 1	Baja 2	Moderada 3	Alta 4	Muy alta 5
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cuando tenía erecciones con estimulación sexual, ¿con qué frecuencia la rigidez de su pene fue suficiente para la penetración?</li> </ul>	Casi nunca/nunca 1	Pocas veces (mucho menos que la mitad de las veces) 2	Algunas veces (alrededor de la mitad) 3	La mayoría de las veces (mucho más que la mitad) 4	Casi siempre/siempre 5
<ul style="list-style-type: none"> <li>¿Con qué frecuencia logró mantener la erección después de la penetración?</li> </ul>	Casi nunca/nunca 1	Pocas veces (mucho menos que la mitad de las veces) 2	Algunas veces (alrededor de la mitad) 3	La mayoría de las veces (mucho más que la mitad) 4	Casi siempre/siempre 5
<ul style="list-style-type: none"> <li>Durante el acto sexual, ¿qué grado de dificultad tiene para mantener la erección hasta el final del coito?</li> </ul>	Extremadamente difícil 1	Muy difícil 2	Difícil 3	Ligeramente difícil 4	Nada difícil 5
<ul style="list-style-type: none"> <li>¿Las relaciones sexuales que ha tenido durante este tiempo resultaron satisfactorias para usted?</li> </ul>	Casi nunca/nunca 1	Pocas veces (mucho menos que la mitad de las veces) 2	Algunas veces (alrededor de la mitad) 3	La mayoría de las veces (mucho más que la mitad) 4	Casi siempre/siempre 5

Puntaje: \_\_\_\_\_

La suma de las respuestas a los 5 puntos.

22-25: sin disfunción eréctil.

17-21: disfunción eréctil leve.

12-16: disfunción eréctil leve a moderada.

8-11: disfunción eréctil moderada.

5-7 disfunción eréctil grave.

## QRISK3

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: Masculino Etnicidad: Otro grupo étnico

**Estatus de tabaquismo:**

- No fumador       Previamente fumador       Fuma <10 cig/día  
 Fuma 10-19 cig/día       Fuma 10-19 cig/día       Fuma ≥20 cig/día

**Diabetes**  No  Tipo 1  Tipo 2

**Angina o infarto agudo al miocardio en familiar de 1er grado menor de 60 años:**

- No  Sí

**Enfermedad renal crónica (Estadio 3, 4 o 5):**

- No  Sí

**Fibrilación auricular:**

- No  Sí

**Uso de medicamentos antihipertensivos:**

- No  Sí

**Migraña:**  No  Sí

**Artritis reumatoide:**

- No  Sí

**Lupus eritematoso sistémico:**

- No  Sí

**Enfermedad mental grave (esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión moderada/severa):**

- No  Sí

**Uso de antipsicóticos atípicos:**  No  Sí

**Uso crónico de glucocorticoides (prednisona) orales:**

- No  Sí

**Diagnóstico o tratamiento de disfunción eréctil:**

- No  Sí

**Relación colesterol/HDL:** \_\_\_\_\_ **Presión arterial sistólica (mmHg):** \_\_\_\_\_

**Desviación estándar de al menos 2 de las lecturas más recientes de PAS (mmHg):** \_\_\_\_\_

**Estatura (cm):** \_\_\_\_\_ **Peso (kg):** \_\_\_\_\_

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Fecha: \_\_\_\_\_

Proyecto de investigación:

Disfunción sexual en pacientes masculinos con enfermedades reumatológicas

En este momento se está llevando a cabo en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez un estudio de investigación que tiene como objetivo definir qué proporción de los pacientes masculinos con artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico tiene disfunción sexual, y entender el papel que juega su enfermedad en esto. Este proyecto se encuentra aprobado y registrado ante el Comité de Investigación de este Instituto.

Su participación consiste en contestar un cuestionario, permitirnos acceder a los datos encontrados en su expediente, y proporcionarnos una muestra sanguínea venosa mediante una punción como la que se le realiza para toma de laboratorios de rutina.

La decisión de participar en este estudio es completamente voluntaria y anónima, y su decisión de ninguna forma influirá en el tratamiento médico o la atención médica que se le brinda. En caso de acceder, usted tiene toda la libertad de retirar su participación en cualquier momento del estudio.

Si usted tiene dudas acerca del estudio, puede comunicarse al departamento de Inmunología al teléfono 5573-2911, extensión 21310 con el Dr. Luis Manuel Amezcua.

Nombre y firma del paciente: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_




Nombre y firma del investigador: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo 1: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo 2: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

  	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ</b>
	<b>DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN</b>

**Datos del Protocolo**

Referencia.	<b>INCAR-DG-DI-CEI-251-2019</b>
No. de protocolo	<b>PT-19-107</b>
Fecha de recepción	20-mayo-2019
Fecha de aprobación	21-mayo-2019
Patrocinador: (Si aplica)	Instituto Nacional de Cardiología
Razón Social y la dirección del Centro de Investigación donde se llevará a cabo el Protocolo de Investigación	Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI Deleg. Talpan 14080 México D.F.

Título del Protocolo:

**Disfunción sexual en pacientes masculinos con enfermedades reumatológicas**

Investigador principal (responsable del protocolo):

**Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra**

Descripción de los documentos revisados y aprobados, que Incluye descripción detallada de la versión y fecha.	Incluye documentos en	
	Español	Inglés
Propuesta de proyecto de investigación	✓	
Carta de Consentimiento Informado	✓	

RESOLUCIÓN		Observaciones
Aprobado	✓	Se aprueba, por unanimidad, vigencia por un año.
Condicionado		
Rechazado		

Cubre los principios bioéticos fundamentales: autonomía beneficencia, no maleficencia y justicia.

Atentamente



**Dr. Ángel Buena Ventura Romero Cárdenas**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación.

c.c.p. Archivo

ABRC'PARL'mhj



Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Delegación Talpan. C.P. 14080, México, D.F.  
Tel. 5573 2911 Ext. 1223 e-mail. [combiocericainc@yahoo.com.mx](mailto:combiocericainc@yahoo.com.mx)



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología  
Ignacio Chávez  
Evolución Continua



Ref: INCAR-DG-DI-CI-172-2019

Dictamen del Comité de Investigación

No. de protocolo en el INCar:	PT-19-107
Nombre del estudio:	Disfunción sexual en pacientes masculinos con enfermedades reumatológicas.
Número del estudio:	---
Sitio donde se realizará el estudio:	Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Domicilio del sitio donde se realizará el estudio:	Juan Badiano No. 1, Colonia Sección XVI, C.P. 14080. Tlalpan, Ciudad de México.

Ciudad de México, a 30 de abril de 2019.

**Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra**  
Jefe del Departamento de Inmunología  
Investigador Responsable del Proyecto  
Presente.

Dr. Amezcua:

Le informamos que los documentos que se mencionan a continuación, han sido revisados y aprobados por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, sito en Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, Ciudad de México.

1. Propuesta de proyecto de investigación, en español.
2. Carta de Consentimiento Informado, en español.

El Comité de Investigación no sella ningún documento, sólo emite dictamen.

Le envío un cordial saludo.

Atentamente,

**Dr. Gilberto Vargas Alarcón**  
Presidente del Comité de Investigación.

c.c.p. Expediente  
GVA'ehg

Juan Badiano 1, Col. Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México  
Tel.: 5573-2911 ext. 24202, 24203 | <https://www.cardiologia.org.mx>





#### XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Defining sexual health: a report of a technical consultation on sexual health, 28-31 January 2002. geneva: WHO;2006.
2. Ackerman IN, et al. Closing the pregnancy-related information gap for women with rheumatoid arthritis: more can be done to support women and their families. *Rheumatology*. 2016;55:1343-4.
3. Ostensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13:485-93.
4. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender: Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2012;38(2-3):109-19.
5. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*. 2016;52(2):205-12.
6. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(3):633-9.
7. Van Berlo WT, van de Wiel HB, Taal E, Rasker JJ, Wejimar Schultz WC, van Rijswijk MH. Sexual functioning of people with rheumatoid arthritis: a multicenter study. *Clinical Rheumatology*. 2007;26:30-8.
8. Perez-Garcia LF, Winkel B te, Carrizalez JP, Bramer W, Vorstenbosch S, Puijenbroek E van, Hazes JMW, Dolhain RJEM. Sexual dysfunction and reproduction can be impaired in men with rheumatic diseases: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50:557-73.
9. Helland Y, Dagfinrud H, Kvien TK. Percieved influence of health status on sexual activity in RA patients: associations with demographic and disease related variables. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2008;37:194-99.
10. Deshmane, S. L., Kremlev, S., Amini, S., & Sawaya, B. E. (2009). Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *Journal of Interferon & Cytokine*

*Research*, 29(6), 313–326.

11. Anyafanti P, Pyrpasopoulou A, Triantafyllou A, Triantafyllou G, Gavriilaki E, Chatzimichailidou S, Gkaliagkousi E, Petidis K, Aslanidis S, Douma S. Association between mental health disorders and sexual dysfunction in patients suffering from rheumatic diseases. *international Society for Sexual Medicine*. 2014;11:2653-60.

12. Angst J. Sexual problems in healthy and depressed persons. *International Clinical Psychopharmacology*. 1998;13:S1-S4.

13. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual Dysfunction, Depression, and the Impact of Antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009;29(2):157-164.

14. Shih M, Hootman JM, Strine TW, Chapman DP, Brady TJ. Serious psychological distress in U.S. adults with arthritis. *Journal of General Internal Medicine*. 2006;21:1160-6.

15. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, Aggeli C, Michaelides A, Roussakis G. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *European Urology*. 2005;48:996-1002.

16. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, Rokkas K, Vasiliadou C, Alexopoulos N, Stefanadi E, Askitis A, Stefanadis C. Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2006;27:2640-8.

17. Anyafanti P, Pyrpasopoulou A, Triantafyllou A, Doumas M, Gavriilaki E, Triantafyllou G, Gkaliagkousi E, Chatzimichailidou S, Petidis K, Avagianou PA, Zamboulis C, Aslanidis S, Douma S. The impact of frequently encountered cardiovascular risk factors on sexual dysfunction in rheumatic disorders. *Andrology*. 2013;1:556-62.

18. Jacobo P, Guazzone VA, Theas MS, Lustig L. Testicular autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2011;10:201-4.

19. Carneiro FS, Clinton Webb R, Tostes RC. Emerging role for TNF- $\alpha$  in erectile dysfunction. *Journal of Sexual Medicine*. 2010;7(12):3823-34.

20. Fraczek M. Cytokines in the male reproductive tract and their role in

infertility disorders. *Journal of Reproductive Immunology*. 2015

21. Havrylyuk A, Chopyak V, Boyko Y, Kril I, Kurpisz M. Cytokines in the blood and semen of infertile patients. *Central European Journal of Immunology*. 2015;40(3):337-44.
22. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine*. 2003;9(6):669-76.
23. Azimi-Nezhad M, Stathopoulou MG, Bonnefond A, Rancier M, Saleh A, Lamont J, Fitzgerald P, Ndiaye NC, Visvikis-Siest-S. Associations of vascular endothelial growth factor (VEGF) with adhesion and inflammation molecules in a healthy population. *Cytokine*. 2013;61:602-7.
24. Foster W, Carruthers D, Lip GYH, Blann AD. Relationships between endothelial, inflammatory and angiogenesis markers in rheumatoid arthritis: Implications for cardiovascular pathophysiology. *Thrombosis Research*. 2009;123:659-64.
25. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2677-86.
26. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis classification criteria: College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
27. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9. Validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*. 2001;16:606-13.
28. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*. 1999;11(6):319-26.
29. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: a prospective cohort study. *British Medical Journal*. 2017;357:j2099.

30. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *Journal of Rheumatology*. 2002;29(2):288-91.
31. Van der Heijde DM, Van 't hof MA, Van riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, Vam Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Annals of Rheumatic Diseases*. 1990;49(11):916-20.
32. Ostensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004;18:219-32.
33. Yoshida Y, Tanaka T. Interleukin 6 and Rheumatoid Arthritis. *Biomed Research International*. 2014;2014:698313. doi:10.1155/2014/698313.
34. Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(5):339-43.
35. Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, Rogberg S, Klareskog L, Lundberg I. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2000;18:656-70.
36. Suzuki M, Hashizume H, Yoshida H, Mihara M. Anti-inflammatory mechanism of tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody: effect on the expression of chemokine and adhesion molecule. *Rheumatology International*. 2010;30(3):309-15.
37. Suzuki M, Hashizume M, Yoshida H, Shiina M, Mihara M. IL-6 and IL-1 synergistically enhanced the production of MMPs from synovial cells by up-regulating IL-6 production and IL-1 receptor I expression. *Cytokine*. 2010;51(2):178-83.
38. Ryu, J, Suh J. Therapeutic angiogenesis as a potential future treatment strategy for erectile dysfunction. *World Journal of Mens Health*. 2012;30(2):93-8.
39. Storch AS, de Mattos JD, Alves R, Galdino IS, Rocha HN. Methods of endothelial function assessment: description and applications. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2017;30(3):262-73.
40. Zhou Q, Liu H, Qiao F, Wu Y, Xu J. VEGF deficit is involved in endothelium dysfunction in preeclampsia. *Journal of Huazhong University of Science and*

*Technology*. 2019;3-(2):370-4.

41. Zhang Q, Fang W, Li M, Zhao-Di W, Yun-Mei Y, Yuan-Qiang L. VEGF levels in plasma in relation to metabolic control, inflammation, and microvascular complications in type 2 diabetes. *Medicine*. 2018;97(15):p e0415.

42. Berezin AE. Predictive role of circulating vascular endothelial growth factor-1 in patients with cardiovascular diseases. *Jorunal of Disease Markers*. 2014;1(3):1013.

43. El Miedany Y, El Gaafary M, El Aroussy N, Youssef S, Ahmed I. Sexual dysfunction in rheumatoid arthritis patients: arthritis and beyond. *Clinical Rheumatology*. 2012;31:601-6.

44. Conroy R, Poyrala K, Fitzgerald A, Sans S, Menotti A. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*. 1992;51:177-81.