

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**INSTITUTO DE BIOINGENIERÍA**



**TESIS DOCTORAL**

Estudio de la disfunción sexual en pacientes con dolor crónico no oncológico tratados con opioides a largo plazo

**Trabajo presentado por:**

Raquel Ajo Ferrer

**Directora de la tesis:**

Dra. Ana María Peiró Peiró

Alicante

2017



## AUTORIZACIÓN DE LA DIRECTORA DE TESIS

**Dra. ANA MARÍA PEIRÓ PEIRÓ**, profesora asociada del Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica de la Facultad de Medicina, profesora del Programa de Doctorado de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante),

HACE CONSTAR:

Que da su conformidad a la lectura de la tesis doctoral presentada por **RAQUEL AJO FERRER**, titulada “**Estudio de la disfunción sexual en pacientes con dolor crónico no oncológico tratados con opioides a largo plazo**”, considerando que cumple con los requisitos necesarios para ser presentada como Tesis Doctoral por compendio de publicaciones en la Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante).

Alicante, 20 de Junio de 2017

Fdo.: Dra. Ana M<sup>a</sup> Peiró Peiró  
Directora de la tesis  
Instituto de Bioingeniería  
Universidad Miguel Hernández de Elche



**Dr. EUGENIO VILANOVA GISBERT**, Catedrático de Toxicología y Director del Instituto de Bioingeniería,

HACE CONSTAR:

Que da su conformidad a la lectura de la tesis doctoral presentada por **Raquel Ajo Ferrer**, titulada “**Estudio de la disfunción sexual en pacientes con dolor crónico no oncológico tratados con opioides a largo plazo**”, que se desarrolló dentro del Programa de Doctorado en Bioingeniería de este Instituto de Investigación bajo la dirección de la profesora Ana María Peiró Peiró.

Lo que firma a instancias de la interesada en Elche, el 20 de Junio de 2017

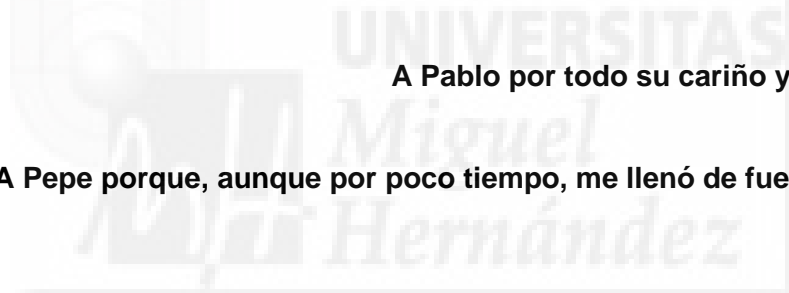
Eugenio Vilanova Gisbert  
Catedrático de Toxicología  
Director del Instituto de Bioingeniería



**A mis padres y mi hermana por creer en mí y darme su apoyo incondicional**

**A Pablo por todo su cariño y su paciencia**

**A Pepe porque, aunque por poco tiempo, me llenó de fuerzas e ilusión**



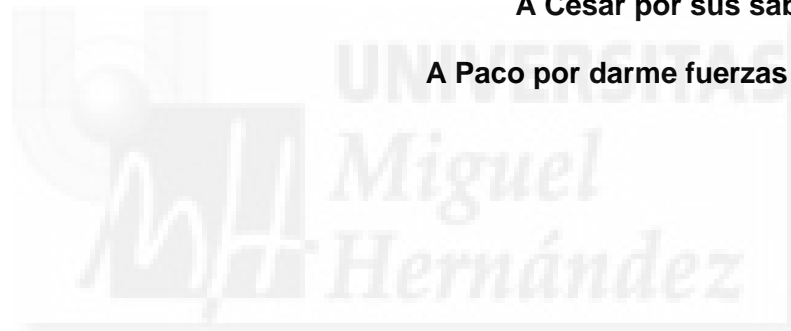




**A Ana por no ponerme límites y apoyarme en todas mis decisiones**

**A César por sus sabios consejos**

**A Paco por darme fuerzas y creer en mi**





## AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi sincero agradecimiento a la Dra. Peiró, directora de esta tesis, por la confianza que depositó en mi para sacar adelante este proyecto. Juntas hemos superado todas las barreras visibles e invisibles y ha supuesto un reto en mi vida en múltiples sentidos. Y quiero agradecerle al Dr. Margarit toda la formación que recibí, por integrarme como un miembro más en el gran equipo que forma la Unidad del Dolor del HGUA, y sobre todo por escucharme y hacerme sentir que todo tiene fácil solución.

Gracias a este proyecto valoro el trabajo tan importante que realizan las Unidades de Dolor ayudando día a día a mejorar la calidad de vida de pacientes que conviven con el dolor. He aprendido la importancia de estrechar lazos con otros servicios formando un equipo multidisciplinar para ofrecer un tratamiento de calidad a los pacientes. Además he conocido a unos compañeros maravillosos (médicos, enfermeros, administrativos, auxiliares, técnicos, celadores, ingenieros) de múltiples servicios, que a día de hoy son como de mi familia y siempre llevaré en mi corazón, como son mis compañeros de Farmacología Clínica, Unidad del Dolor, Unidad de Andrología, Laboratorio de Hormonas, Unidad de Psicología Clínica, Unidad de Investigación, Informática, FISABIO y al Departamento de Estadística de la UMH.

Gracias a Yolanda y Luis por hacerme sentir valiosa. A Raquel por tenderme una mano siempre que lo he necesitado y hacer que el trabajo en la UDO parezca fácil. A Carlos, Luz, Piedad, Laura, y todos mis alumnos de la UMH ya que han aportado su granito de arena a esa tesis. A María del Mar y Ángel por darle forma a este proyecto.

A mis chicas UI, Reyes, Bea, Olga, Pura y Annalu, por toda vuestra ayuda y sobre todo por hacerme recuperar la confianza en mí misma cada vez que perdía el norte.

Gracias a Carlos van der por escucharme en las “sesiones de orientación” de los viernes en la “café”.

Gracias a mis jefes, compañeros y sobre todo amigos de *corazón*, que me han dado su apoyo y su cariño en todo momento.

A toda mi familia, que me ha enseñado que todo es posible si trabajas duro y me muestran siempre lo orgullosos que están de mí.

A todas mi amigas que me siguen queriendo aunque lleve una larga temporada desaparecida porque “a la tesis ya le queda el último empujón”.

A Pablo, mi media naranja y mi medio limón, que pone mi mundo del revés y a la vez le da sentido a mi vida.

Porque de todos vosotros he aprendido mucho y me habéis hecho mejor persona. Os quiero mucho.



## **TESIS DOCTORAL POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

Estudio de la disfunción sexual en pacientes con dolor crónico no oncológico tratados con opioides a largo plazo

Presentada por Raquel Ajo Ferrer para optar al grado de doctora  
por la Universidad Miguel Hernández

Dirigida por: Dra. Ana María Peiró Peiró

**Esta tesis es un compendio de trabajos previamente publicados los cuales son:**

**Ajo R**, Segura A, Inda MM, Planelles B, Martínez L, Ferrández G, Sánchez-Barbié A, Margarit, C, Peiró AM. Opioids increase sexual dysfunction in non-cancer pain patients. *J Sex Med.* 2016 Sep;13 (9):1377-86. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.07.003. PMID: 27555508. Factor de impacto (5 años): 2,884. Q2.

**Ajo R**, Segura A, Inda MM, Margarit C, Ballester P, Martínez E, Ferrández G, Sánchez-Barbie Á, Peiró AM. Disfunción eréctil en pacientes con dolor crónico tratados con opioides. *Med Clin (Barc).* 2017 Feb 21. pii: S0025-7753(17)30044-1. doi: 10.1016/j.medcli.2016.12.038. PMID: 28236471. Factor de Impacto (5 años): 1,444. Q4.

**Ajo R**, Segura A, Mira L, Inda MM, Alfayate R, Sánchez-Barbie A, Margarit, C, Peiró AM. The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid associated androgen deficiency (OPIAD). *Aging Male.* 2017 Mar;20(1):1-8. doi: 10.1080/13685538.2016.1185408. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27750480. Factor de impacto (5 años): 1,637. Q3.



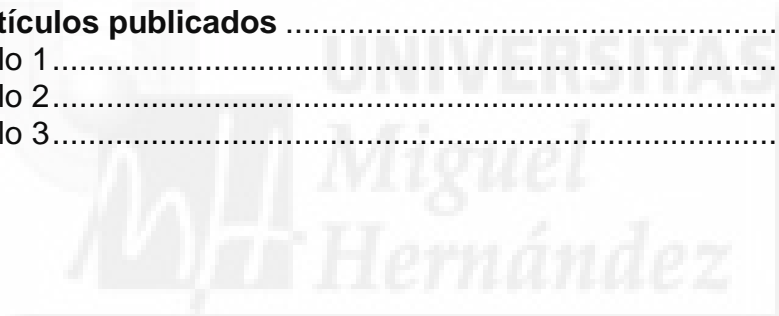
# ÍNDICE

<b>Abreviaturas</b> .....	19
<b>Resumen</b> .....	23
<b>Summary</b> .....	25
<b>Introducción</b> .....	27
1. Dolor Crónico no oncológico .....	29
1.1. Prevalencia .....	29
1.2. Tipos de dolor y comorbilidad .....	32
1.3. Tratamiento .....	33
1.3.1. Analgésicos simples .....	36
1.3.2. Opioides menores.....	37
1.3.3. Opioides mayores.....	37
a) Mecanismo de acción .....	38
b) Perfil de seguridad .....	38
2. Dolor crónico y disfunción sexual.....	40
2.1. En hombres .....	43
2.1.1. Prevalencia .....	43
2.1.2. Fisiopatología y factores de riesgo .....	44
2.1.3. Diagnóstico .....	45
a) Antecedentes sexuales.....	45
b) Exploración física .....	46
c) Pruebas analíticas.....	46
2.1.4. Tratamiento.....	48
a) Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 .....	48
b) Testosterona.....	50
2.2. En mujeres .....	50
2.2.1. Prevalencia .....	50
2.2.2. Fisiopatología y factores de riesgo .....	51
a) Factores orgánicos .....	51
b) Factores psicológicos .....	51
2.2.3. Diagnóstico .....	51
a) Historia médica, sexual y psicosocial.....	51
b) Exploración física.....	53
c) Pruebas analíticas .....	53
2.2.4. Tratamiento.....	53
a) Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 .....	54
b) Testosterona.....	54
c) Flibanserina .....	55
3. Endocrinopatía opioide .....	56
3.1. Deficiencia androgénica asociada al tratamiento opioide: OPIAD.....	59
3.1.1. Prevalencia .....	59
3.1.2. Fisiopatología .....	60
3.1.3. Diagnóstico .....	61
a) Historia médica .....	61
b) Exploración física.....	61
c) Pruebas analíticas.....	61
c.1.) Niveles de testosterona en sangre .....	63
c.2.) Niveles de testosterona en saliva .....	64
3.1.4. Tratamiento.....	64

a) En hombres.....	64
a.1) Modificación de la terapia con opioides.....	66
a.2) Terapia de Reemplazo de Testosterona (TRT) .....	66
a.3) Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 .....	67
b) En mujeres.....	67
b.1) Modificación de la terapia con opioides.....	68
b.2) Terapia con testosterona.....	68
<b>Hipótesis y objetivos</b> .....	71
1. Hipótesis.....	73
2. Objetivos.....	73
2.1. Objetivo principal .....	73
2.2. Objetivos secundarios .....	73
<b>Material y métodos</b> .....	75
1. Análisis por objetivos.....	77
1.1. Objetivo principal.....	77
1.2. Objetivos secundarios .....	79
1.2.1. Objetivo 1.....	79
1.2.2. Objetivo 2.....	79
1.2.3. Objetivo 3.....	79
2. Pacientes .....	79
3. Aprobaciones éticas.....	80
4. Cronograma .....	81
5. Diseño y plan de trabajo .....	83
6. Selección de pacientes .....	86
6.1. Criterios de inclusión .....	86
6.2. Criterios de exclusión .....	86
6.3. Criterios de retirada.....	86
7. Recogida de datos .....	86
7.1. Variables sociodemográficas .....	86
7.2. Variables de efectividad .....	87
7.3. Variables farmacológicas .....	87
7.4. Variables analíticas .....	87
8. Medición de variables .....	88
8.1. Medición de variables sociodemográficas .....	88
8.2. Medición de variables de efectividad .....	88
8.2.1. Índice Internacional de Función Eréctil (IIFE) .....	88
8.2.2. Índice de Función Sexual Femenina (IFSF).....	89
8.2.3. Escala Visual Analógica de Dolor (EVA).....	90
8.2.4. Escala del Cuestionario Europeo de Calidad de Vida de 5 Dimensiones (EVA-EuroQOL/EVA-EQ-5D) .....	91
8.2.5. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS).....	91
8.2.6. Cuestionario de Calidad de Vida Sexual Modificado (mSLQQ) .....	92
8.2.7. Escala de Impresión Global Clínica-Mejoría Global (CGI-GI) .....	93
8.3. Medición de variables farmacológicas .....	94
8.4. Medición de variables analíticas .....	94
8.4.1. Análisis de hormonas en sangre.....	94
8.4.2. Análisis de hormonas en saliva .....	95
9. Análisis estadístico.....	95
<b>Resultados</b> .....	97
1. Artículo 1.....	101



1.1. Objetivo principal.....	101
1.2. Objetivo secundario nº 1 .....	102
1.2.1. Mujeres.....	104
1.2.2. Hombres .....	104
1.3. Objetivo secundario nº2 .....	105
1.3.1. Mujeres.....	105
1.3.2. Hombres .....	105
2. Artículo 2.....	107
2.1. Objetivo principal.....	107
3. Artículo 3.....	111
3.1. Objetivo secundario nº 3 .....	111
<b>Discusión</b> .....	115
1. Prevalencia de disfunción sexual en pacientes con DCNO .....	117
2. Prevalencia de la disfunción eréctil.....	117
3. Prevalencia de TDSH.....	118
4. Prevalencia de OPIAD .....	119
5. Valor diagnóstico de la testosterona en saliva en hombres .....	119
<b>Limitaciones</b> .....	123
<b>Líneas futuras</b> .....	129
<b>Conclusiones</b> .....	133
<b>Bibliografía</b> .....	137
<b>Anexo I: artículos publicados</b> .....	151
1. Artículo 1 .....	153
2. Artículo 2.....	165
3. Artículo 3.....	173





## ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
ALT	Alanina aminotransferasa
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
APA	Asociación Psiquiátrica Americana
ARA	Antagonista del receptor de Angiotensina
AST	Aspartato aminotransferasa
ATC	Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica y Química
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
BCC	Bloqueante del canal de calcio
BI	Boehringer Ingelheim
Bio-T	Biotestosterona o Testosterona Biodisponible
Ca	Concentración de albúmina
CAEPO	Comité Autonómico de Estudios Posautorización Observacionales Prospectivos de medicamentos de la Comunidad Valenciana
CC.AA.	Comunidades Autónomas
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CGI-GI	Escala de impresión Global Clínica-Mejoría Global
CLIA	Inmunoensayo quimioluminiscente
cm	Centímetro
COX	Ciclooxigenasa
DC	Dolor Crónico
DCNO	Dolor Crónico No Oncológico
DDEM	Dosis equivalente diaria de morfina
DE	Disfunción Eréctil
DHEAS	Sulfato de deshidroepiandrosterona
DHT	dihidrotestosterona
DLP	Dislipemia
DM	Diabetes Mellitus
DS	Disfunción Sexual
DSF	Disfunción Sexual Femenina
E2	Estradiol
EA	Evento Adverso
EE.UU.	Estados Unidos
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
eNOS	NO sintetasa endotelial
EPA-OD	Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes a seguimiento prospectivo
EPA-SP	Estudio Posautorización de Seguimiento Prospectivo
EVA	Escala Visual Analógica
EVA-EuroQol	Escala Visual Analógica del cuestionario de calidad de vida
EVA-EQ-5D	Escala Visual Analógica del cuestionario de calidad de vida
FA	Fosfatasa Alcalina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISABIO	Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana
FSH	Hormona folículo estimulante
GGT	Gamma Glutamil Transferasa
CBG	Globulina de unión a corticosteroides
GMPc	Guanosina monofosfato cíclico
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas
h	Hora
HADS	Cuestionario Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión
HADS-A	Subescala de Ansiedad del HADS
HADS-D	Subescala de Depresión del HADS
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada

HDL	Lipoproteína de alta densidad
HGUA	Hospital General Universitario de Alicante
HPG	Hipotalámico-pituitario-gonadal o hipotálamo-hipofisario-gonadal
HTA	Hipertensión arterial
IBI	Instituto de bioingeniería
IC	Intervalo de Confianza
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IIFE	Índice Internacional de Función Eréctil
IIFE-FE	Índice Internacional de Función Eréctil-Dominio de la Función Eréctil
IFSF	Índice de Función Sexual Femenina
im	Intramuscular
IMC	Índice de Masa Corporal
IRSN	Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
iNOS	NO sintetasa inducible
iPDE5	Inhibidores de la fosfodiesterasa 5
ISABIAL	Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante
Kg	Kilogramo
L	Litro
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LH	Hormona luteinizante
lpm	Latidos por minuto
mcg	Microgramos
mg	Miligramos
min	minutos
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercurio
mSLQQ	Cuestionario de Calidad de vida Sexual modificado
nd	No determinado
ng	Nanogramos
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
NO	Oxido Nítrico
NOS	NO-sintetasas
nNOS	Oxido Nítrico sintetasa neuronal
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPIAD	Deficiencia de andrógenos asociados a los opioides
OR	<i>Odds Ratio</i>
PDE	Fosfodiesterasas
p. ej.	Por ejemplo
PKG	Proteín Cinasa G
po	vía oral
PRL	Prolactina
PSA	Antígeno prostático específico
QoL	Calidad de vida
RAM	Reacción Adversa Medicamentosa
RD	Real Decreto
RIA	Radioinmunoensayo
rr	Rango de Referencia
SED	Sociedad Española del Dolor
sl	Sublingual
SHBG	Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
td	Transdérmica
TDSH	Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo

TFM	Trabajo de Fin de Máster
TL	Testosterona libre
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
T-Sal	Testosterona en Saliva
TT	Testosterona total
TRT	Terapia de reemplazo de testosterona
TSH	Hormona Estimulante de la Tiroides o tirotropina
UDO	Unidad del Dolor
UMH	Universidad Miguel Hernández
vs.	Versus





## RESUMEN

**Introducción:** El uso de opioides a largo plazo para tratar pacientes con Dolor Crónico (DC) puede causar hipogonadismo, encontrándose la Disfunción Sexual (DS) entre sus efectos secundarios. Cabe destacar que la DS es un evento infradiagnosticado y por tanto, infratratado.

**Objetivo:** Analizar la presencia de DS en hombres y mujeres con dolor crónico no oncológico (DCNO) tratados con opioides. Así como, evaluar en el caso de los hombres la efectividad de un programa de diagnóstico y derivación temprana a la Unidad de Andrología.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional prospectivo sobre una muestra de 750 pacientes ambulatorios consecutivos, atendidos en la Unidad del Dolor por DCNO, que recibieron opioides durante al menos 12 meses. En ellos se evaluó el dolor, la Dosis Equivalente Diaria de Morfina (DDEM) y los eventos adversos (EA) de los opioides mediante cuestionarios estandarizados y revisiones de los registros médicos. De modo rutinario, en el caso de los hombres, se derivó a la Unidad de Andrología para seguimiento de rutina. En el caso de las mujeres, a la Unidad de Salud Sexual y Reproductiva de su centro de salud.

**Principales medidas de resultado:** La función sexual se valoró por el Índice de Función Sexual Femenina (IFSF) en mujeres y el Índice Internacional de Función Eréctil dominio de Función eréctil (IIFE-FE) en hombres.

**Resultados:** Un 33% de los 750 pacientes con DCNO refirieron presentar DS, con una frecuencia significativamente estadísticamente en hombres vs. mujeres (33% vs. 25%,  $p < 0,05$ ), teniendo más a menudo una pareja habitual (84% vs. 70%,  $p = 0,03$ ) y una vida sexualmente más activa (69% vs. 34%,  $p < 0,05$ ). Los hombres recibieron una DDEM significativamente mayor que las mujeres [mediana (rango intercuartílico)], 70 (43-170) mg/día vs. 60 (30-102) mg/día,  $p = 0,016$ ) ante la misma intensidad media de dolor. El 42% de los hombres, mejoró con el tratamiento andrológico, con una correlación significativa entre la mejora de la disfunción eréctil (DE) y la mejora de su calidad de vida sexual (EVA-EQ-5D  $56 \pm 26$  puntos,  $p = 0,000$ ) y ansiedad (HADS-A  $7 \pm 4$  puntos,  $p = 0,048$ ). En las mujeres, la derivación no fue efectiva persistiendo su infradiagnóstico.

**Conclusión:** La DS es un EA frecuente en pacientes con DCNO en tratamiento con opioides a largo plazo, siendo mayor en hombres que reciben una mayor DDEM que en mujeres. En ellos, la DS se asoció con hipogonadismo en el 19% de los casos y su derivación temprana a Andrología mejoró su función eréctil en el 42% de los casos.





## SUMMARY

**Introduction:** The use of long-term opioids to treat patients with Chronic Pain (DC) can cause hypogonadism, with Sexual Dysfunction (SD) being among its side effects. It should be noted that SD is an underdiagnosed and therefore, under-treated event.

**Objective:** To analyze the presence of SD in men and women with chronic non-cancer pain (CNCP) treated with opioids. As well as, evaluate in the case of men the effectiveness of a program of diagnosis and early referral to the Andrology Unit.

**Methods:** A prospective observational study was performed on a sample of 750 consecutive outpatients who were treated at the Pain Unit for CNCP who received opioids for at least 12 months. They evaluated pain, Morphine Equivalent Daily Dose (MEDD), and adverse events (AE) of opioids through standardized questionnaires and medical records reviews. Routinely, in the case of men, they were referred to the Andrology Unit for routine follow-up. In the case of women, they were referred to Sexual and Reproductive Health Unit at Health Centers.

**Main outcome measures:** Sexual function was assessed by the Female Sexual Function Index (FSFI) in females and the International Erectile Function Index of Erectile Function (IIEF-EF) in men.

**Results:** 33% of the 750 patients with CNCP reported having SD, with a statistically significant frequency in men vs. women (33% vs. 25%,  $p < 0.05$ ) vs. 70%,  $p = 0.03$ ) and a more sexually active life (69% vs. 34%,  $p < 0.05$ ). The men received a DDEM with the highest number of women, 70 (43-170) mg/day vs. 60 (30-102) mg/day,  $p = 0.016$ ) at the same mean pain intensity. 42% of men, improved with andrological treatment, with a significant correlation between improved erectile dysfunction (ED) and improved sexual quality of life (VAS-EQ-5D  $56 \pm 26$  points,  $p = 0.000$ ) And anxiety (HADS-A  $7 \pm 4$  points,  $p = 0.048$ ). In women, the shunt was not effective, and its underdiagnosis persisted.

**Conclusions:** SD is a frequent AE in patients with CNCP in long-term opioid treatment, being higher in men who receive higher MEDD than in women. In them, SD was associated with hypogonadism in 19% of cases and its early derivation to Andrology improved its erectile function in 42% of the cases.





# **INTRODUCCIÓN**



## **INTRODUCCIÓN**

El efecto a largo plazo del uso crónico de opioides en el dolor crónico no oncológico (DCNO) no es del todo conocido, sobre todo, en relación a su seguridad. Esta tesis doctoral pretende estudiar si el registro sistemático de los eventos adversos (EA) relacionados con la esfera sexual, en pacientes con DCNO que están siendo tratados con opioides a largo plazo mejora su diagnóstico, tratamiento y calidad de vida, tanto en hombres como en mujeres.

Los artículos constitutivos de la tesis describen la presencia de Disfunción Eréctil (DE) en hombres y Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo (TDSH) en mujeres (primer artículo), describir la evolución clínica de los pacientes con DE asociada al uso crónico de opioides tras haber sido dirigidos al programa de derivación temprana a la Unidad de Andrología (segundo artículo), y por último definir marcadores hormonales (tercer artículo).

### **1. DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO**

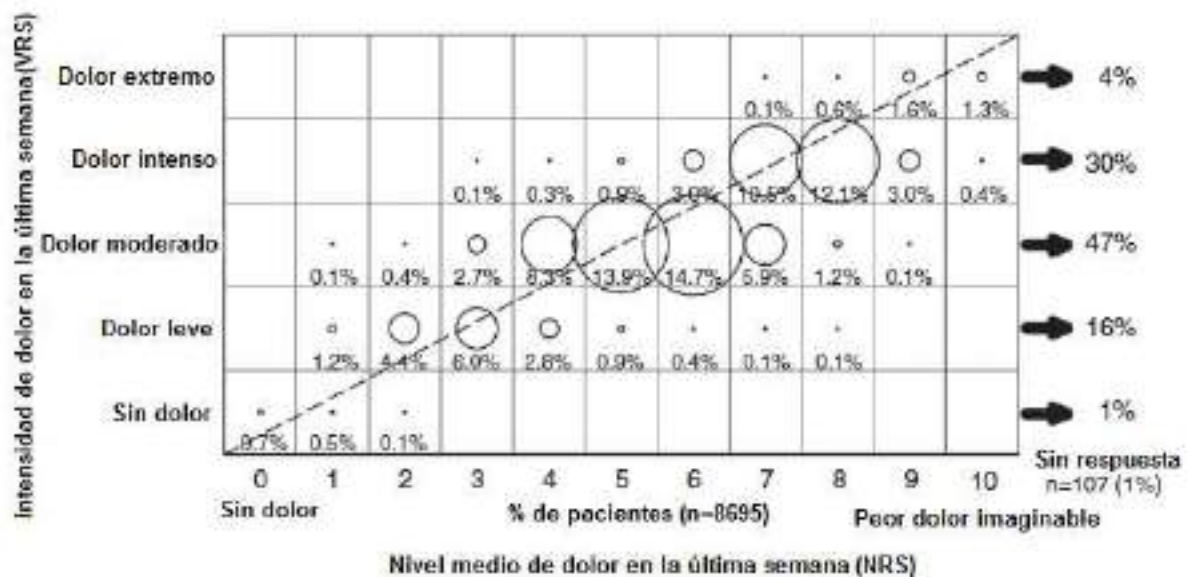
El dolor es una experiencia somato-sensorial, de alto componente emocional, que suele afectar a todas las personas a lo largo de su vida. A pesar de disponer de tratamientos más efectivos, con menos EA y de un conocimiento más detallado de su fisiopatología, tiene una prevalencia mayor que otras enfermedades como los procesos oncológicos, la enfermedad coronaria isquémica o la diabetes mellitus (DM) (Bonica, 1990, Kalso et al., 2004). Tradicionalmente, se establece un período entre 3 y 6 meses como punto de corte entre los estados de dolor agudo y crónico, que es aquel que permanece la mayor parte de veces, ya desvinculado con la causa que lo generó (Muller-Schwefe, 2011).

#### **1.1. PREVALENCIA**

El Estudio *National Health and Wellness Survey* (Langley et al., 2010) calculó que el 17% de la población adulta española sufre dolor, lo que en cifras absolutas representaría unos seis millones de personas, sufriendolo en el 7% de ellos a diario. En el estudio *Survey of Chronic Pain in Europe* (Breivik et al., 2006) sobre la prevalencia del dolor crónico (DC) en 15 países de Europa e Israel, se entrevistaron a 46.394 pacientes, donde la prevalencia de DC mayor de 6 meses en pacientes adultos osciló entre el 12% y el 30%, siendo la más

alta en Noruega (30%), Polonia (27%) e Italia (26%), y la más baja en España (12%), Irlanda (13%) y el Reino Unido (13%), con una media de duración en nuestro país de 9 años. Dicho estudio calculó que el DC es más frecuente en mujeres que en hombres (aproximadamente 1,5:1 respectivamente), siendo la causa más frecuente la articular (47% artrosis/artritis), seguida de la lesión traumática (17%) y de la hernia/deterioro discal (9%).

En otro estudio de prevalencia de DC en España, el cual forma parte del estudio internacional CHANGE PAIN llevado a cabo por Pérez *et al.* en 2011, y en donde se incluyeron 8.695 pacientes, se estimó que el 35% padecía dolor desde hace más de 3 años, siendo el diagnóstico principal dolor articular (40%), seguido de lumbalgia (32%). Estos resultados se encuentran en concordancia con el estudio llevado a cabo por Breivik *et al.* (Breivik *et al.*, 2006) donde la mayoría de los pacientes eran mujeres (57%). Los pacientes evaluaron el nivel medio de dolor que consideraban tolerable para sus actividades diarias en la última semana siendo cercano a los 6 puntos [en una Escala Visual Analógica (EVA) de 0-10 puntos], que, resultó muy similar al que consideraron tolerable. Prácticamente la mitad experimentaron un nivel de dolor inferior al que consideraban tolerable. Sin embargo, a pesar de este acuerdo general, aproximadamente una quinta parte de los pacientes no se encontraban dentro de estos límites, y un 30% refirió dolor intenso (Perez *et al.*, 2013) (Figura 1).



**Figura 1.** Nivel de dolor en la última semana [de "sin dolor" (0) a "dolor extremo" (10)] en un estudio de prevalencia del dolor en España (Perez et al., 2013).

En el estudio *Survey of chronic pain in Europe* sobre la prevalencia, calidad de vida y tratamiento del DCNO concluyeron que el 56% de los encuestados que sufrían dolor eran mujeres (valor superior al estimado hasta el momento 52%) de los cuales un 52% eran españolas (Breivik et al., 2006). En el estudio *National Health of Wellness Survey* llevado a cabo por Langley et al. en 2010 se entrevistaron un total de 53.524 personas en Europa, fue significativo el % de mujeres que presentaron dolor en el último mes frente a los hombres (60,7% vs. 39,4%) (Langley et al., 2010). En el estudio CHANGE PAIN sobre la prevalencia de DCNO en España el 57 % de las personas encuestadas fueron mujeres (Perez et al., 2013). Es por ello que se puede afirmar la mayor prevalencia de DC en las mujeres frente a los hombres, en una relación cercana al 1.5:1 (Fillingim, 2000, Bernardes et al., 2008).

Las diferencias en prevalencia del DC pueden ser atribuidas al punto de corte que define qué se considera como crónico y que es debido en parte a su definición en la cual se establece como crónico si existe: "persistencia después de un tiempo prudencial tras una lesión o disfunción". Es decir, el dolor puede aparecer inicialmente debido a una enfermedad o a una lesión (p.ej. DM, trastornos vasculares o infección por virus herpes zoster), pero persistir por otros problemas intercurrentes o tratamiento inadecuado que inducen señales de dolor anormales y persistentes (Muller-Schwefe, 2011) (Figura 2).



**Figura 2.** Causas principales de DCNO (Muller-Schwefe, 2011).

También se ha observado que existen diferencias en la frecuencia de la aparición de diferentes EA entre hombres y mujeres. En un estudio realizado en pacientes con lumbalgia crónica pertenecientes a diversos ensayos clínicos, se observó en mujeres una mayor presencia de náuseas (52% vs. 31%) y prurito (42% vs. 12%) y menos cefalea (10% vs. 27%) (Salzman et al., 1999). También y posiblemente relacionado con el incremento de su uso, existen más casos de abuso en mujeres en Estados Unidos (EE.UU.) Es por ello que la Agencia del Medicamento Americana (*Food and Drug Administration*, FDA) ha puesto en marcha una amplia variedad de programas y actividades dirigidas a mejorar el uso de opioides (Celaya Lecea, 2014).

## 1.2. TIPOS DE DOLOR Y COMORBILIDAD

El DCNO puede incluir dolor nociceptivo y neuropático que puede verse afectado por factores psicológicos y/o socio-ambientales. La localización típica del DCNO incluye la parte superior e inferior de la espalda, la cabeza y el cuello, y las articulaciones. A menudo se ha observado que es más común en grupos de edad avanzada, grupos con ingresos menores y entre las mujeres (Langley, 2011).

De hecho, el mismo DC, suele estar acompañado por diversas comorbilidades y factores que se retroalimentan entre sí. En pacientes con DC se ha observado una elevada presencia de ansiedad y depresión que llega a



presentarse en un 50-60% de los casos resaltando la interacción del dolor con la esfera psicológica, y poniendo de manifiesto la importancia de abordar al paciente con dolor de una manera interdisciplinar (Gálvez et al., 2006, Uguz et al., 2010). Además, ha de sumarse a este hecho, que los pacientes no responden de igual modo al tratamiento analgésico, y esto se manifiesta en una variabilidad de la eficacia/efectividad y/o de la seguridad. Además, existe un gradiente de género (teniendo las mujeres un consumo de analgésicos superior al de los hombres) y de edad (las personas de mayor edad tienen mayor consumo) (Sánchez, 2011).

Son varios los estudios que demuestran que el dolor repercute claramente en las actividades cotidianas, el empleo y el número de días de trabajo perdidos por los enfermos de DCNO en Europa (Breivik et al., 2006, Demyttenaere et al., 2006, McDermott et al., 2006, Reid et al., 2011). Para aquellos con cualquier DC general, el dolor afectó a la calidad de vida y se asoció significativamente con ansiedad y depresión (Ohayon and Schatzberg, 2003, Ohayon, 2003, Ohayon, 2005, McDermott et al., 2006, Gureje et al., 1998, Tolle et al., 2006b, Tolle et al., 2006a, van Seventer et al., 2006).

### **1.3. TRATAMIENTO**

En 1986, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un protocolo de tratamiento llamado “escalera analgésica” para el dolor oncológico. La escalera analgésica de la OMS es la estrategia terapéutica universalmente aceptada para el tratamiento del dolor oncológico. Es el método de selección de fármacos más utilizado en este tipo de pacientes y está basado en la intensidad del dolor. Nos indica cómo emplear los analgésicos de manera secuencial, de forma que si el dolor no se controla con los fármacos del primer escalón, subiríamos al siguiente, y así sucesivamente. Clásicamente, esta escalera se representa con tres peldaños. En el primer escalón estarían los analgésicos simples para tratar el dolor leve a moderado. A este grupo pertenecen el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En el segundo escalón los opioides menores como el tramadol y la codeína para tratar el dolor moderado a intenso; y el tercer escalón serviría para tratar el dolor intenso mediante opioides mayores, como la morfina, el fentanilo o el tapentadol, entre

otros (Ventafridda et al., 1987). Esta escalera es de utilidad en el manejo de pacientes con DCNO.

En la Figura 3 se muestra el uso de los medicamentos según la intensidad del dolor, siguiendo la clasificación de la escalera de la OMS aplicada a DCNO.



**Figura 3.** Consumo de analgésicos según la intensidad de dolor (Muller-Schwefe et al., 2011).

La OMS considera que el consumo de analgésicos opioides en un país es un indicador adecuado de la forma en que se trata el dolor. En España, durante mucho tiempo, este parámetro ha mostrado valores no demasiado favorables. Sin embargo, en las últimas décadas, los datos han mejorado claramente debido, entre otros factores, a la mayor sensibilización de los profesionales sanitarios frente al problema del dolor, la creación de unidades especializadas en el tratamiento del dolor y la eliminación de ciertas trabas administrativas que complicaban la prescripción de estos fármacos (2006).

Aunque los opioides son analgésicos potentes, no todos los pacientes responden igualmente bien, presumiblemente en gran parte debido a factores genéticos, además de las variaciones en la potencia analgésica relativa entre los pacientes, y a la aparición de EA. No hay manera de predecir el fármaco óptimo para un paciente específico. La elección es empírica, y es posible que haya que probar varios fármacos antes de encontrar la más apropiada (Pasternak, 2014).

Todos los opioides producen tolerancia con la administración crónica, y muchos pacientes requieren una escalada de dosis para acomodar su disminución en la

sensibilidad hacia los fármacos. Es importante diferenciar adicción, de tolerancia y maluso. No se puede simplemente asumir que la solicitud de dosis crecientes de fármaco representa un comportamiento de búsqueda de drogas. Una vez que se controla el dolor, los pacientes altamente tolerantes pueden mantenerse con una dosis fija de opioides durante largos períodos de tiempo, lo que sugiere que la tolerancia no es un proceso continuamente progresivo (Foley, 1996).

La tolerancia al tratamiento con opioides no se desarrolla al mismo ritmo, y los EA se vuelven cada vez más problemáticos con la escalada de dosis a medida que disminuye el índice terapéutico. En esta situación, muchos médicos cambiarán al paciente a un opioide diferente, un enfoque denominado rotación opioide. Se trata de una estrategia que consiste en cambiar de opioide o de vía de administración cuando con el opioide inicial no se consigue una analgesia adecuada o ésta se ve limitada por la aparición de EA problemáticos (Cherny et al., 2001, Fine and Portenoy, 2009). La rotación opioide se basa en la observación de que la respuesta individual puede variar de un opioide a otro, tanto para la analgesia como para los EA, y la mayoría de guías la consideran como una opción adecuada, a pesar de que la evidencia de su efectividad es muy limitada, especialmente en DCNO (Kahan et al., 2011).

Los analgésicos denominados adyuvantes se han utilizado para describir a los fármacos que se comercializan para indicaciones distintas del dolor, pero que son potencialmente útiles como analgésicos cuando se añaden a terapia con opioides en pacientes con DC. En los últimos años, algunos de estos fármacos han adquirido indicaciones aprobadas para el dolor, como p. ej. la pregabalina, la cual pertenece al grupo terapéutico de los antiepilépticos [según la clasificación ATC (Anatómico Terapéutica Química)]. En todos los niveles de la escalera analgésica de la OMS, los fármacos adyuvantes pueden ser utilizados para mejorar la analgesia y minimizar los EA (como antieméticos, laxantes, o psicótropos). Dichos fármacos incluyen antidepresivos, antiepilépticos, anestésicos locales, relajantes musculares, toxina botulínica tipo A y una serie de nuevas moléculas que están siendo evaluadas en ensayos clínicos (inhibidores de alfa-TNF, inhibidores de factor de crecimiento neuronal,

bifosfonatos, antagonistas vaniloides, alfa-2 agonistas, entre otros) (Morlion, 2011) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Medicación analgésica concomitante en el tratamiento del dolor.

<b>FÁRMACOS</b>	<b>INDICACIONES</b>
Antidepresivos tricíclicos: <b>amitriptilina, imipramina</b> Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN): <b>duloxetina, venlafaxina</b> Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): <b>fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram</b> Otros: <b>Trazodona</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor neuropático (tricíclicos, duloxetina)</li> <li>• Dolor asociado a depresión o ansiedad</li> </ul>
Anticonvulsivantes <b>carbamazepina, gabapentina, pregabalina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor neuropático</li> </ul>
Anestésicos locales <b>lidocaína, capsaicina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor neuropático</li> <li>• Dolor musculoesquelético (capsaicina)</li> </ul>
Antagonistas de N-metil-D-aspartato <b>Ketamina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de dosis de opioides</li> <li>• Dolor neuropático refractario</li> </ul>
Corticoides <b>dexametasona, metilprednisolona, otros</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astenia, anorexia, compresión medular, metástasis óseas, aumento de presión intracraneal, obstrucción intestinal</li> </ul>
Relajantes musculares <b>ciclobenzaprina, metocarbamol, baclofeno</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor musculoesquelético</li> <li>• Espasmos musculares</li> </ul>
Benzodiazepinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansiedad asociada al dolor</li> </ul>
Bifosfonatos <b>pamidronato, ácido zoledrónico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Útiles en caso de metástasis óseas</li> </ul>
Radioisótopos <b>estroncio-89, lexidronam, samario-153</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Útiles en caso de metástasis óseas</li> </ul>

### 1.3.1. Analgésicos simples

El paracetamol es un fármaco con acción analgésica y antipirética pero sin acción antiinflamatoria. Se recomienda su uso en DC lumbar (Savigny et al., 2009), pero no en el dolor agudo lumbar según las guías americanas e inglesas (Gewandter et al., 2014).

Los AINE son fármacos recomendados en dolor leve-moderado donde el paracetamol no ha sido eficaz. Sin embargo, los AINE no se encuentran recomendados en casos de dolor neuropático. Se dividen en dos grupos: los AINE clásicos y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Se han relacionado con toxicidad digestiva (dispepsia, úlcera duodenal) y

hemorragias subepiteliales, hipertensión arterial (HTA), toxicidad renal, edema periférico, fallo renal agudo, toxicidad cardiovascular (Amer et al., 2010) y eventos cardiovasculares incluyendo isquemia miocárdica (Roelofs et al., 2008), entre otros. Aunque los inhibidores de la COX-2 han mostrado un perfil de tolerabilidad gastrointestinal mejor que los AINE clásicos, algunos de ellos producen un aumento del riesgo cardiovascular. A pesar de la mayoría de los inhibidores selectivos de la COX-2 no poseen utilidad clínica dado su bajo poder analgésico, están recomendados como primer abordaje del dolor lumbar de acuerdo a las guías de dolor lumbar no específico (Chung et al., 2013). Es importante evaluar el beneficio/riesgo en pacientes que vayan a recibir un tratamiento con AINE y que presenten factores de riesgo como DM, disfunción renal y edad avanzada, entre otros.

### **1.3.2. Opioides menores**

El tramadol está indicado para el dolor leve-moderado (segundo escalón de la OMS) a una dosis de 50-100 miligramos (mg) cada 6 horas (h) por vía oral, con dosis máxima de 400 mg. En las personas de edad avanzada o con insuficiencia renal, en los cuales la eliminación es más lenta, se recomienda comenzar con dosis más bajas (75-100 mg/día) y/o prolongar el intervalo entre dosis a 8 h. Su efecto comienza en 10-20 minutos (min) (Gong et al., 2014).

Existe una combinación de tramadol con paracetamol y, según su ficha técnica, está indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a severo. Se recomienda una dosis inicial de dos comprimidos (equivalente a 75 mg de hidrocloreuro de tramadol y 650 mg de paracetamol). Se pueden tomar dosis adicionales según sea necesario, sin exceder de 8 comprimidos efervescentes al día (equivalente a 300 mg de hidrocloreuro de tramadol y 2600 mg de paracetamol). El intervalo entre dosis no debe ser menor de 6 h.

### **1.3.3. Opioides mayores**

El opio se ha usado clásicamente como agente terapéutico, aunque durante los años 1900 hubo un gran uso recreacional de los opioides generando tratados internacionales que limitaban el tráfico de los mismos. A pesar de ello, el deseo de desarrollar analgésicos que pudiesen disociar el dolor y el potencial de

abuso llevaron al desarrollo de cientos de análogos que han dado claves del funcionamiento intracelular de los opioides (Pasternak, 2014).

#### **a) Mecanismo de acción**

Existen tres clases principales de opioides definidos por sus 3 tipos de receptores: *mu*, *delta* y *kappa*. Todos los receptores de opioides inhiben la actividad de la adenilciclase. Los receptores *mu* son selectivos para la morfina (Pasternak, 2014) y estimulan la activación de corrientes de potasio produciendo hiperpolarización de la membrana, inhibiendo la actividad de las neuronas postsinápticas, mientras que los otros dos (*mu*, *kappa* y *delta*) producen la supresión de las corrientes de calcio en las terminales nerviosas presinápticas, lo que produce un bloqueo en la descarga de neurotransmisores (sustancia P, glutamato) y, por consiguiente, bloqueando la transmisión y modulación del dolor en diversas vías neuronales (Flórez, 2014).

Se ha descubierto un receptor que opioide, llamado *sigma-1* ( $\sigma$ 1R). Es una chaperona molecular regulada por ligandos que interactúa con otras proteínas, incluyendo receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y opioides, para modular su actividad. Los antagonistas de  $\sigma$ 1R ejercen efectos inhibitorios sobre el dolor al disminuir las cascadas intracelulares de señalización implicadas en la transducción de estímulos nocivos y cambios plásticos asociados a estados de dolor crónico (es decir, fenómenos de sensibilización). Se están realizando estudios clínicos con el antagonista  $\sigma$ 1R denominado S1RA (E-52862), el cual parece tener potencial de resultar un nuevo enfoque terapéutico del manejo del dolor (Vela et al., 2015).

#### **b) Perfil de seguridad**

En España existe un sistema de farmacovigilancia para facilitar la recogida de información sobre los Eventos Adversos (EA) que pueden ocasionar los medicamentos. Todo medicamento puede producir algún efecto adverso no deseado, que se denomina Reacción Adversa Medicamentosa (RAM).

Una RAM es cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento. No solo incluye efectos nocivos e involuntarios derivados del uso autorizado de un medicamento en dosis normales, sino también relacionados con errores de medicación y usos al margen de los términos de la autorización de

comercialización, incluidos el uso equivocado, la sobredosis y el abuso del medicamento (2015b).

Un EA es cualquier suceso indeseable experimentado por un paciente, independientemente de que se sospeche o no del medicamento administrado (2015a).

Los opioides generan EA que suelen ser conocidos hasta en un 20% de los pacientes. Entre los EA más frecuentes se incluyen: eventos gastrointestinales (náuseas 21%, vómitos 10%, estreñimiento 15%), del Sistema Nervioso Central (SNC) (mareos 14%, confusión 14%), o dermatológicos (prurito 13%). Las personas de edad avanzada son más proclives a presentar estreñimiento (hasta en un 30%), náuseas y mareos que los individuos más jóvenes. Otros EA incluyen sedación, tolerancia, dependencia, depresión respiratoria y adicción (Xu and Johnson, 2013, Hanlon et al., 2005). Y menos conocidos, pero no por ello menos importantes son las alteraciones hormonales. A continuación se detallan los EA más frecuentes de este grupo de fármacos:

1) Gastrointestinales: Las náuseas y vómitos son los EA gastrointestinales más frecuentes (30-50%), pero generalmente se crea una rápida tolerancia. Estos malestares se producen por la estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema. También es frecuente el estreñimiento (15%) que se debe a un aumento del tono muscular gastrointestinal, disminución de la peristalsis intestinal y del vaciamiento gástrico (Annemans, 2011).

2) SNC: Se produce rápida tolerancia a la sedación y somnolencia, pero hay que tener más cuidado en ancianos y pacientes que toman otros fármacos que potencien estos efectos. Hay que destacar que los opioides no generan una alteración cognitiva persistente (Xu and Johnson, 2013).

3) Renales: La retención urinaria es producida por un aumento del tono del esfínter vesical junto a una inhibición de la respuesta refleja a la micción.

4) Alteraciones hormonales: Se ha visto que los opioides reducen significativamente los niveles plasmáticos de testosterona en personas que usan heroína, metadona y opioides para el DC (Brennan, 2013, Deyo et al., 2013, Aloisi et al., 2011, Wisniewski et al., 2007). Se ha observado también una disminución de la libido, DS y amenorrea en pacientes tratados con opioides para el DC (Abs et al., 2000, Finch et al., 2000).



5) Dermatológicos: El prurito puede producirse por la liberación de histamina, pudiendo deberse a la intolerancia a los excipientes.

6) Otros: La depresión respiratoria, aunque poco frecuente (menos del 1%) que no se produce si el paciente tiene dolor y se usan las dosis adecuadas.

En la revisión narrativa de la “prevalencia, tratamientos del dolor e impacto del dolor” realizada por Reid *et al.* en 2011 se concluyó que los pacientes con dolor usaban regularmente recursos sanitarios, aunque una parte elevada parecía no ser tratada de ninguna manera (Breivik *et al.*, 2006, McDermott *et al.*, 2006, Tolle *et al.*, 2006a, Tolle *et al.*, 2006b, van Seventer *et al.*, 2006). Se observó que era común el control inadecuado del dolor junto con la insatisfacción con los tratamientos para el dolor, que incluían predominantemente los AINE. Para el dolor neuropático crónico, el cumplimiento del tratamiento era alto, a pesar de la ineficacia percibida por el paciente (Reid *et al.*, 2011).

## **2. DOLOR CRÓNICO Y DISFUNCIÓN SEXUAL**

Hasta épocas recientes la sexualidad no era una parte integrante de la salud, de hecho la OMS definió la Salud Sexual como “el estado físico, emocional y social”, afirma que es un derecho humano básico, que incluye la capacidad para disfrutar y controlar la conducta sexual y la función reproductiva de acuerdo con la ética social y personal. En consecuencia, la salud sexual no es simplemente la ausencia de enfermedad, disfunción o incapacidad sexual; Más bien, es un derecho que debe ser respetado, protegido y ejercido plenamente ([www.who.int/reproductivehealth](http://www.who.int/reproductivehealth)). Sin embargo, hay razones médicas, psicológicas y sociales que complican la salud sexual completa que a menudo no se atienden lo suficiente (Degauquier *et al.*, 2012).

El informe del *International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction* amplió el estudio realizado por la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) y clasificó la DS (Basson, 2008, Blumel *et al.*, 2002) en cuatro ejes:

### I. Alteraciones del deseo sexual

I.A) Trastorno del Deseo sexual hipoactivo (TDSH): es la deficiencia o ausencia persistente del deseo de realizar la actividad sexual, o receptividad para ella.



I.B) Aversión al sexo: es la aversión fóbica persistente o recurrente al contacto sexual, que incluye su evitación.

II. Alteración de la excitación sexual. Es la incapacidad persistente o recurrente para llevar a cabo o mantener una excitación sexual suficiente. Puede expresarse como falta de excitación subjetiva o falta de lubricación vaginal, o bien con otras respuestas somáticas.

II.A) Trastornos de la excitación sexual en la mujer: Incapacidad, persistente o recurrente, para obtener o mantener la respuesta de lubricación propia de la fase de excitación, hasta la terminación de la actividad sexual.

II.B) Trastornos de la erección en el varón: Incapacidad, persistente o recurrente, para obtener o mantener una erección apropiada hasta el final de la actividad sexual.

III. Alteraciones del orgasmo. Son la dificultad persistente o permanente para obtener un orgasmo, así como su retraso o ausencia tras una suficiente estimulación sexual y excitación.

III.A) Trastorno orgásmico femenino.

III.B) Trastorno orgásmico masculino.

III.C) Eyaculación precoz: Eyaculación persistente o recurrente en respuesta a una estimulación sexual mínima antes, durante o poco tiempo después de la penetración, y antes de que la persona lo desee.

IV. Alteraciones relacionadas con el dolor durante el acto sexual.

IV.A) Dispareunia: es el dolor genital persistente o recurrente asociado con el acto sexual.

IV.B) Vaginismo: es el espasmo involuntario, persistente o recurrente, de la musculatura del tercio externo de la vagina que interfiere con la penetración vaginal.

IV.C) Dolor no relacionado con el coito: es el dolor genital persistente o recurrente inducido por la estimulación sexual no coital.

Cada uno de los diagnósticos previos (apartados I–IV) puede ser subtipificado como: a) primario, frente a adquirido; b) generalizado, frente a situacional, y c) según su etiología (orgánica, psicógena, mixta, desconocida).

Un individuo puede tener varias disfunciones sexuales al mismo tiempo. En tales casos, todas las disfunciones deben ser diagnosticadas (Conaglen and Conaglen, 2013, Association, 2013).

La DS se asocia a menudo con el DC (Ambler et al., 2001) y no sólo se ha asociado con el uso de opiáceos (Daniell, 2008, Daniell, 2002), sino también con la depresión, algo que con frecuencia acompaña al DC (Makhlouf et al., 2007). El dolor puede reducir la sexualidad y su expresión a través de la interferencia directa de la enfermedad sobre la movilidad. Por ejemplo, la expresión de la sexualidad puede disminuir en las personas con artritis reumatoide como resultado de debilidad, disminución del movimiento o dolor al moverse (Malek and Brower, 1984). Las personas con dolor de espalda crónico relatan aumento del dolor como resultado de relaciones sexuales (Osborne and Maruta, 1980), pero a estos factores hay que añadirle la DS consecuencia de la endocrinopatía opioide que acabamos de describir, y que desarrollaremos en el apartado 3.

Además la DS es un EA común de muchos fármacos que puede tener un impacto muy importante en las relaciones personales, en la calidad de vida y en la capacidad de procrear. Así mismo, es un factor clave en la adherencia al tratamiento farmacológico. Algunos estudios han confirmado que muchos pacientes con HTA, depresión o esquizofrenia, abandonan su tratamiento debido a EA sobre la función sexual (MacLean and Lee, 1999, Taegtmeyer and Krahenbuhl, 2015).

Las DS son altamente prevalentes en ambos sexos, afectando alrededor del 43% de mujeres y 31% de hombres (Rosen, 2000). Lewis *et al.* en su estudio sobre “epidemiología y factores de riesgo de disfunción sexual”, afirma la prevalencia de la DS aumenta a medida que los hombres y las mujeres envejecen; Aproximadamente el 40-45% de las mujeres adultas y el 20-30% de los hombres adultos tienen al menos una DS manifiesta, porcentajes similares a los que acabamos de nombrar de Rosen.

En hombres, la forma más común de DS es la DE donde se estima que un 25% de los casos está asociada a fármacos. En mujeres la forma más común de DS es la disminución de la libido, también denominado TDSH. Teniendo en cuenta la complejidad del estudio de los problemas en la sexualidad humana, además

de los problemas metodológicos que tienen la mayoría de los estudios, es difícil la interpretación y comparación de los resultados publicados en este campo.

Existen factores de riesgo comunes para hombres y mujeres asociados con la DS, incluyendo: estado de salud general individual, DM, enfermedad cardiovascular, otras enfermedades genitourinarias, trastornos psiquiátricos/psicológicos, otras enfermedades crónicas y condiciones sociodemográficas, provocando un impacto social muy importante (Lewis et al., 2004).

## **2.1. EN HOMBRES**

La **Disfunción Eréctil (DE)** es la DS masculina más prevalente, se define como la incapacidad persistente de conseguir y mantener una erección suficiente para permitir un rendimiento sexual satisfactorio. Aunque la DE es un trastorno benigno, afecta a la salud física y psicosocial y tiene una repercusión importante en la calidad de vida de quienes la sufren, así como de sus parejas y familias (Wespes et al., 2010, Hatzimouratidis et al., 2016).

### **2.1.1. Prevalencia**

La DE es un trastorno frecuente que afecta negativamente a la calidad de vida de los hombres que la padecen. Su prevalencia varía entre diferentes países, culturas y razas. Los primeros estudios de poblaciones publicados datan de principios de los años 90 y aún conservan su vigencia. Los estudios epidemiológicos sobre la DE sugieren que el 5-20% de los hombres de todo el mundo presentan DE moderada o grave (Hong et al., 2017). En un artículo publicado por Prieto *et al.* (Prieto Castro et al., 2010) afirmaban que la prevalencia de la DE variaba entre un 10 y un 52% en hombres de entre 40 y 70 años, siendo su incidencia en occidente de 25-30 nuevos casos por 1.000 habitantes y año. En España se llevó a cabo el estudio EDEM (Epidemiología de la DE masculina) publicado por el grupo de Martin-Morales *et al.*, y se calculó que la prevalencia de DE en nuestro país fluctuaba entre el 12-19% en hombres de entre 25-70 años de edad, según el criterio de definición de DE empleado (Martin-Morales et al., 2001).

### 2.1.2. Fisiopatología y factores de riesgo

Según las guías Europeas de DE la fisiopatología de la misma puede ser: vasculógena, neurógena, anatómica o estructural, hormonal, farmacológica, psicógena o por trauma (tabla 2) (Hatzimouratidis et al., 2016).

**Tabla 2.** Fisiopatología de la DE traducida al español de las Guías Europeas de Disfunción Eréctil, Eyaculación Precoz, Curvatura Peneana y Priapismo (Hatzimouratidis et al., 2016).

<b>VASCULÓGENA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial, vasculopatía periférica)</li><li>• Diabetes Mellitus</li><li>• Hiperlipidemia</li><li>• Tabaquismo</li><li>• Cirugía mayor pélvica o radioterapia (pelvis o retroperitoneo)</li></ul>
<b>NEURÓGENA</b>
<b>Causas centrales</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Trastornos degenerativos (Esclerosis múltiple, Enfermedad de Parkinson, atrofia múltiple)</li><li>• Tumores en SNC</li><li>• Ictus</li><li>• Discopatía o Trastornos de la médula espinal</li></ul>
<b>Causas periféricas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• DM tipo I y 2</li><li>• Fallo renal crónico</li><li>• Polineuropatía</li><li>• Cirugía (cirugía mayor de la pelvis o retroperitoneo, prostactectomía radical, cirugía colorectal)</li><li>• Cirugía de la uretra</li></ul>
<b>ANATÓMICA O ESTRUCTURAL</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipospadias, epispadias</li><li>• Micropene</li><li>• Enfermedad de Peyronie</li><li>• Cáncer de pene</li><li>• Fimosis</li></ul>
<b>HORMONAL</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipogonadismo</li><li>• Hiperprolactinemia</li><li>• Hiper e hipocortisolismo (Enfermedad de Cushing)</li><li>• Panhipopituitarismo y múltiples trastornos endocrinos</li></ul>
<b>FARMACOLÓGICA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Antihipertensivos (diuréticos de la familia de las tiazidas)</li><li>• Antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tricíclicos)</li><li>• Antipsicóticos (neurolépticos)</li><li>• Antiandrógenos (análogos y antagonistas de GnRH)</li><li>• Drogas recreacionales (alcohol, heroína, cocaína, marihuana, metadona, drogas sintéticas, anabolizantes)</li></ul>
<b>PSICÓGENA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tipo generalizado (p. ej., falta de excitación sexual y trastornos de las relaciones íntimas)</li><li>• Tipo situacional (p. ej., relacionada con la pareja, problemas relacionados con el rendimiento o debida a angustia)</li></ul>
<b>TRAUMA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fractura de pene</li><li>• Fractura pélvica</li></ul>

Pero la causa puede ser mixta, es decir, puede ser debida a una combinación de factores orgánicos y psíquicos. En la gran mayoría de los casos de DE de base orgánica se observa que también existe un componente psicológico.

Su incidencia aumenta con la edad y con enfermedades intercurrentes, como la presencia de DM (62%), HTA (50%), el hábito de fumar, dislipemia (DLP) (46%) y otros factores (Martin-Morales et al., 2001), que a su vez que son más frecuentes a medida que aumenta la edad.

### **2.1.3. Diagnóstico**

#### **a) Antecedentes sexuales**

La historia sexual puede incluir información relativa a la orientación sexual, relaciones sexuales previas y actuales, el estado emocional actual, el inicio y la duración del problema de erección, así como las consultas y los tratamientos previos. El estado de salud sexual de la pareja (cuando sea posible) también puede ser útil (Hatzimouratidis et al., 2016).

Ha de hacerse una descripción detallada de la rigidez y duración de las erecciones eróticas y matutinas y de los problemas de deseo, excitación, eyaculación y orgasmo (Hatzimouratidis et al., 2016).

En un intento de normalizar el diagnóstico de DE se diseñó un cuestionario para medir el grado de DE: es el Índice Internacional de Función Eréctil (IIFE). El IIFE se desarrolló y validó entre 1996-1997 como un complemento al programa de ensayos clínicos con sildenafil (Rosen et al., 1997, Cappelleri et al., 1999b, Cappelleri et al., 2000). Se ha traducido a múltiples idiomas y ha procurado cumplir las necesidades de las agencias regulatorias en todo el mundo. Tras su validación, se ha adoptado como la medida patrón de referencia para evaluar los resultados del tratamiento clínico en DE, sin tener en cuenta el tipo de tratamiento intervencionista o la población de estudio bajo investigación (Jardin et al., 2000), y las Guías Europeas de DE recomiendan su uso para evaluar los diferentes dominios de la función sexual así como para evaluar el potencial impacto de una modalidad de tratamiento específico (Hatzimouratidis et al., 2016).

El cuestionario IIFE consta de 15 preguntas que evalúan los distintos aspectos de la función sexual, y se agrupan en cinco dominios: función eréctil, función orgásmica, deseo sexual, satisfacción en la relación sexual y satisfacción global.

Este cuestionario no sólo permite identificar la DE, también la clasifica en varios grados de acuerdo a las puntuaciones obtenidas en el dominio “Función Eréctil” (IIFE-FE) como desarrollaremos más adelante (Cappelleri et al., 1999a). El dominio de la Función Eréctil de este cuestionario fue una de las variables que se utilizaron en el estudio EDEM para calcular la prevalencia de DE en nuestro país (Martin-Morales et al., 2001).

Las Guías Europeas de DE indican que los pacientes deben ser siempre examinados para detectar síntomas de posible hipogonadismo (= deficiencia de testosterona), incluyendo disminución de energía, libido, fatiga y deterioro cognitivo (Hatzimouratidis et al., 2016).

### **b) Exploración física**

Cada paciente debe ser sometido a un examen físico centrado en los sistemas genitourinario, endocrino, vascular y neurológico. La exploración física puede revelar diagnósticos insospechados, como enfermedad de Peyronie, lesiones genitales premalignas o malignas, aumento o irregularidad de la próstata, o signos y síntomas indicativos de hipogonadismo (testículos pequeños, alteraciones de los caracteres sexuales secundarios, disminución del deseo sexual y alteraciones del estado de ánimo) (Davis-Joseph et al., 1995, Ghanem et al., 2013). La figura 4 enumera la evaluación diagnóstica mínima (tratamiento básico) en pacientes con DE.

La presión arterial y la frecuencia cardíaca se deben medir si no se han evaluado en los últimos 3-6 meses (Hatzimouratidis et al., 2016).

### **c) Pruebas analíticas**

Las pruebas de laboratorio deben adaptarse a los síntomas y los factores de riesgo del paciente.

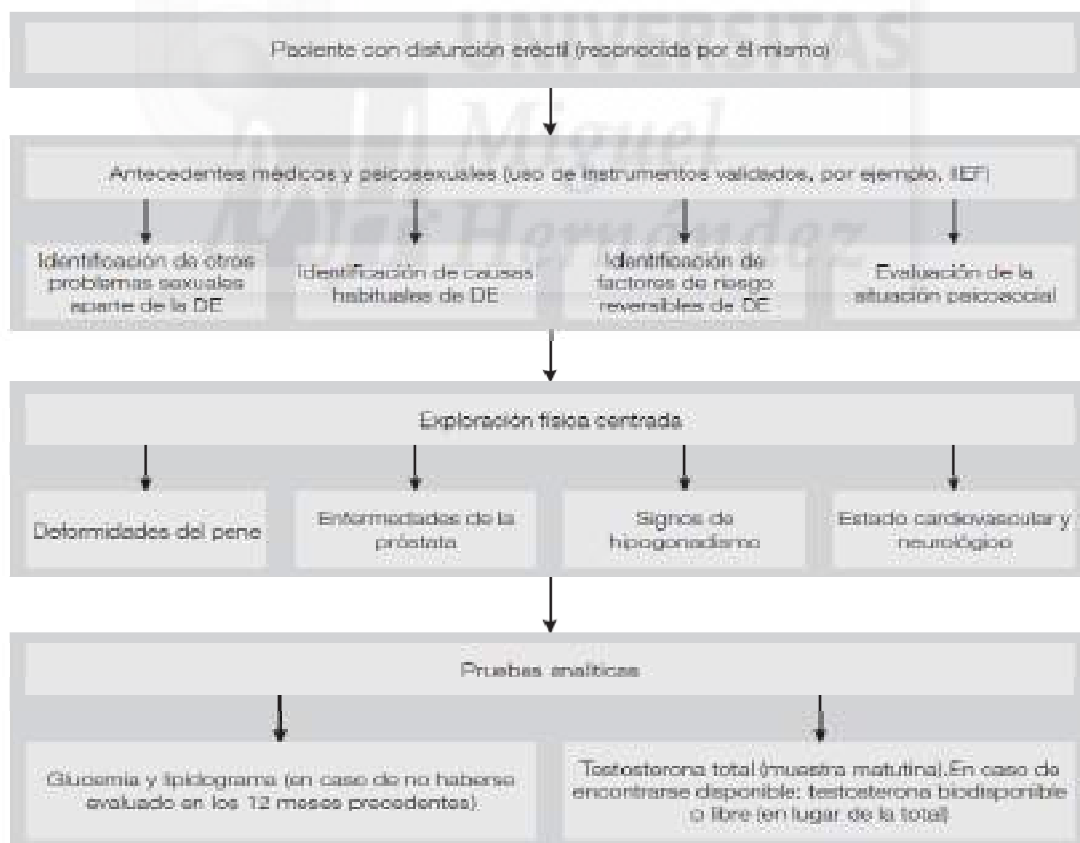
Todos los pacientes deben someterse a una determinación glucemia en ayunas o hemoglobina glicosilada (HbA1c) y perfil lipídico si no han sido evaluados recientemente.

Las pruebas hormonales han de incluir testosterona total (TT) de la mañana temprana. Si se indica, la testosterona biodisponible (Bio-T) o libre (TL) calculada puede ser necesaria para corroborar las mediciones totales de testosterona. Se llevaran a cabo otras determinaciones hormonales, p. ej., prolactina (PRL),

Hormona folículo estimulante (FSH) o Hormona luteinizante (LH), cuando se detecten concentraciones bajas de testosterona (Morales and Heaton, 2001, Lue et al., 2004). Sin embargo, el umbral de la testosterona para mantener una erección es baja y la DE es por lo general un síntoma de los casos más graves de hipogonadismo. Para niveles de testosterona > 8 nmol/L la relación entre la testosterona circulante y el funcionamiento sexual es muy baja (Buvat et al., 2010) (Bhasin et al., 2010) (Isidori et al., 2014) (O'Connor et al., 2011).

Otras pruebas analíticas solo deben contemplarse en determinados pacientes, p. ej., antígeno prostático específico (PSA) para la detección del cáncer de próstata (Heidenreich et al., 2014).

Aunque el examen físico y la evaluación de laboratorio de la mayoría de los hombres con DE no revelan el diagnóstico exacto, estas determinaciones para identificar las condiciones comórbidas no deben dejar de realizarse (Ghanem et al., 2013).



**Figura 4:** Estudio básico de los pacientes con DE (Wespes et al., 2010, Hatzimouratidis et al., 2016).

#### **2.1.4. Tratamiento**

El objetivo principal en la estrategia de tratamiento de los pacientes con DE consiste en determinar la etiología de la enfermedad y en tratarla siempre que sea posible y no tratar solamente los síntomas.

La DE puede asociarse a factores modificables o reversibles, entre ellos, factores relacionados con los hábitos de vida o con los medicamentos. Estos factores pueden modificarse antes de emplear tratamientos concretos, o al mismo tiempo que se utilizan.

Como norma, la DE puede tratarse con éxito con las opciones terapéuticas actuales, pero no tiene curación. Las únicas excepciones son la DE psicógena, la DE arteriógena postraumática en pacientes jóvenes y las causas hormonales (p. ej., hipogonadismo o hiperprolactinemia), que pueden curarse potencialmente con un tratamiento específico (Wespes et al., 2010, Hatzimouratidis et al., 2016).

En este estudio nos vamos a centrar en los tratamientos de primera línea para la DE.

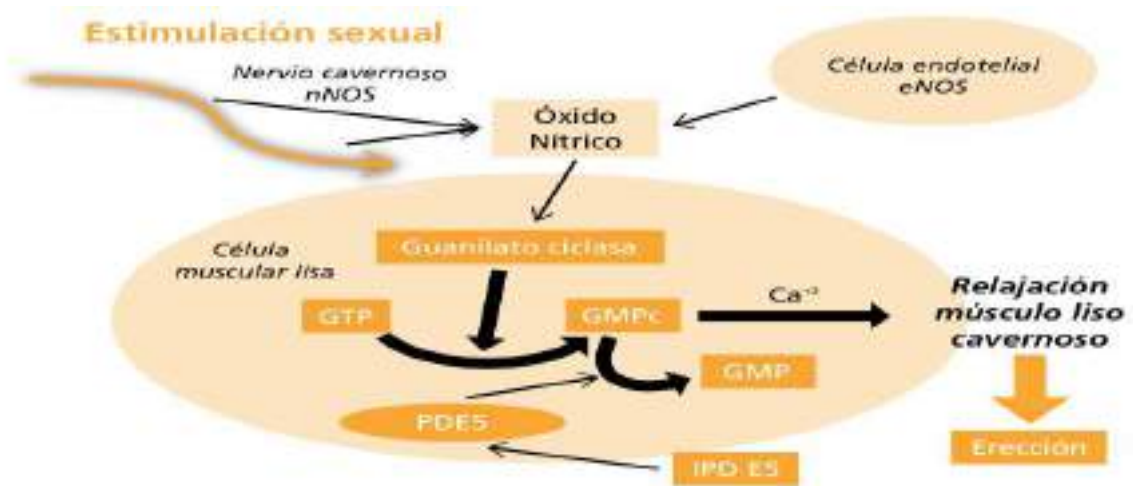
##### **a) Inhibidores de la fosfodiesterasa 5**

La función eréctil del pene está regulada por el equilibrio entre la contracción y la relajación de los vasos y las células del músculo liso en los cuerpos cavernosos. El óxido nítrico (NO) es considerado la principal molécula vasoactiva y el neurotransmisor esencial en la relajación y constricción del músculo liso cavernoso (Rajfer et al., 1992). El NO es liberado principalmente por las células endoteliales y del músculo liso, difundándose a través de las células del músculo liso y activando la guanililciclase soluble, que cataliza la producción de guanosina monofosfato cíclico (GMPc). El aumento de los niveles de GMPc intracelular resulta en una relajación del músculo liso cavernoso, que provoca la erección del pene (Ignarro et al., 1990).

El NO es sintetizado por tres enzimas diferentes NO-sintetasas (NOS), usando la arginina como sustrato (Melman and Gingell, 1999, Shabsigh and Anastasiadis, 2003). Estas enzimas son la NOS neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) y la inducible (iNOS). La producción de NO a partir de nNOS es la responsable del inicio de la relajación del músculo liso cavernoso y posterior



erección. Posteriormente, la eNOS es activada para mantener la fase de tumescencia de la erección del pene (Bivalacqua et al., 2003) (Figura 5).



**Figura 5.** Función del Oxido Nítrico en relación a la erección. Figura adaptada de Bivalacqua (Bivalacqua et al., 2003).

Las fosfodiesterasas (PDE) son metalohidrolasas que catalizan la degradación de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) o GMPC en 5'-AMP inactivo o GMP, modulando así la duración y la intensidad de su respuesta intracelular. Las PDE se encuentran en todos los tejidos, pero su distribución y tipo varía en los distintos tejidos (Wallis et al., 1999). Existen 11 tipos de PDE (PDE1-PDE11) que están codificadas por 21 genes diferentes que generan más de 80 variantes enzimáticas a partir de múltiples promotores y como consecuencia de *splicing* alternativo (Bender and Beavo, 2006). PDE1 a través de PDE3, PDE10 y PDE11 son esterasas de especificidad dual porque hidrolizan tanto AMPC como GMPC; PDE4, PDE7 y PDE8 degradan específicamente AMPC; y PDE5, PDE6 y PDE9 hidrolizan GMPC (Rotella, 2002).

La activación de proteína cinasa G (PKG) fosforila numerosas proteínas intracelulares que a su vez regulan muchas funciones fisiológicas primarias tales como la modulación del tono vascular, la vaso-relajación en el músculo liso vascular, la permeabilidad endotelial y la diferenciación y proliferación celular (Hofmann et al., 2000). Las PDE pueden actuar en diferentes compartimentos celulares. Además, se distribuyen dentro de la célula en sitios críticos y regulan así la dinámica local de AMPC o GMPC en el espacio y tiempo. Esta compartimentación de componentes de señalización permite que

la señal extracelular se propague dentro de la célula a lo largo de vías definidas y específicas dentro de la red.

Los inhibidores de la PDE5 (iPDE5) tales como sildenafil, tadalafilo, vardenafilo y avanafilo, están considerados como tratamiento de primera elección para la mayoría de los pacientes con DE (Martín-Morales et al., 2010, Hatzimouratidis et al., 2016). De hecho, el manejo de la DE cambió para siempre desde la aprobación del sildenafil por la FDA como primera terapia oral en el tratamiento de esta enfermedad en hombres. Con una tasa de eficacia demostrada en el rango del 70%, la experiencia clínica ha dado resultados comparables a los ensayos clínicos publicados. Quizás lo más sorprendente fue la tasa de eficacia del sildenafil independientemente de la etiología de la DE (orgánica, psicogénica o mixta) (McCullough, 1999).

### **b) Testosterona**

Como ya hemos comentado, la causa de la DE puede ser hormonal. La carencia de testosterona es consecuencia de una insuficiencia testicular primaria o secundaria a causas hipofisarias o hipotalámicas, como un tumor hipofisario funcional que origina hiperprolactinemia. La terapia con testosterona no está indicada para el tratamiento de la DE en el paciente con un nivel sérico normal de testosterona (Wespes et al., 2010).

## **2.2. EN MUJERES**

La Disfunción Sexual Femenina (DSF) más prevalente es el **Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo (TDSH)**, el cual se define como la deficiencia o ausencia persistente del deseo de realizar la actividad sexual, o receptividad para ella (Basson, 2008, Blumel et al., 2002).

### **2.2.1. Prevalencia**

Es una condición primordialmente adquirida, es decir, aparece en mujeres con salud sexual previamente normal, y su prevalencia reportada varía dependiendo del estudio consultado (Dennerstein et al., 2006) y también en función de los diferentes métodos utilizados para evaluarlo (Leiblum et al., 2006). En el estudio PRESIDE, que incluyó a más de 31.000 mujeres estadounidenses, se encontró una prevalencia de TDSH del 39%, e informó que la incidencia es más alta en mujeres de mediana edad (8,9% de las

mujeres de 18 a 44 años, frente al 12,3% de mujeres de 45 a 64 años y al 7,4% Mayor de 65) y que aumenta un 20% después de la menopausia (Shifren et al., 2008). En el estudio WISHeS, que examinó a más de 3.500 mujeres americanas y europeas entre 20 y 70 años, la prevalencia de TDSH fue mayor en Estados Unidos (EE.UU.) (12-19%) en comparación con Europa (6-13%). Además, se reportó una afectación significativamente mayor de TDSH en mujeres con menopausia quirúrgica, en comparación con los controles (26% vs. 9%), independientemente de la edad (Leiblum et al., 2006).

### **2.2.2. Fisiopatología y factores de riesgo**

Son muchos y variados los determinantes que pueden conducir a un trastorno del deseo en la mujer (Alcoba Valls et al., 2003):

#### **a) Factores orgánicos**

En general, las enfermedades que producen un estado de postración o significativo malestar general, son susceptibles de provocar un trastorno del deseo; enfermedades crónicas como DM, anemia, insuficiencia renal; enfermedades neurológicas, p. ej., lesión medular, esclerosis múltiple o hernia discal lumbar. No obstante, como más directamente relacionados con este trastorno, podemos señalar afecciones generales, tales como alcoholismo, la ingesta de ciertos fármacos y drogas (antihipertensivos, antidepresivos). Los trastornos endocrinológicos, tales como el hipogonadismo (déficit de testosterona y estrógenos) y en especial la hiperprolactinemia, son tributarios de producir un trastorno del deseo.

#### **b) Factores psicológicos**

pueden ser muchos y variados determinantes psicológicos que pueden intervenir en un trastorno del deseo. En la mayoría de las ocasiones, el trastorno del deseo es sólo la punta del iceberg de cuestiones mucho más complejas.

### **2.2.3. Diagnóstico**

#### **a) Historia médica, sexual y psicosocial**

La **historia médica** debe incluir preguntas enfocadas hacia antecedentes médicos de importancia (enfermedades crónicas como DM, anemia, insuficiencia renal); enfermedades neurológicas (p. ej., lesión medular,

esclerosis múltiple o hernia discal lumbar); alteraciones metabólicas, como hipogonadismo, hiperprolactinemia; alteraciones tiroideas; factores de riesgo vascular (p. ej., DLP, HTA, DM, tabaquismo o historia familiar); uso de medicamentos o drogas (antihipertensivos, antidepresivos, alcohol o cocaína); traumatismo pelviano, perineal o genital (traumatismo durante actividades deportivas: montar en bicicleta); dolor genital, y antecedentes quirúrgicos (histerectomía, laminectomía, cirugía de *bypass* vascular) y psiquiátricos (depresión y ansiedad).

Una **historia médica sexual** detallada debe incluir una evaluación presente y pasada del deseo sexual (libido), y de las capacidades orgásmicas y de excitación. Además de las respuestas sexuales fisiológicas, también debería evaluarse la satisfacción sexual global (Munárriz et al., 2004).

Debido a las implicaciones sociales, ocupacionales y personales de los problemas sexuales, una **historia psicosocial** breve es obligatoria en todas las pacientes. Además, deberían evaluarse el estado psicológico, la autoestima, la presencia de antecedentes de abuso sexual, así como las relaciones presentes o pasadas y el desenvolvimiento social y ocupacional, en general.

Rosen y colaboradores, en el año 2000 desarrollaron un instrumento para evaluar la función sexual femenina que cumplía la clasificación del *International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunctions* (Rosen et al., 2000). Dicho instrumento es cuestionario autoadministrado denominado "Índice de Función Sexual Femenina" (IFSF), y demostró su fiabilidad y propiedades psicométricas en la evaluación de la función sexual femenina (Rosen, 2000, Blümel et al., 2002). De hecho, el Dr. Blümel y sus colaboradores, aplicaron y validaron clínicamente al español el test de Rosen en mujeres chilenas de 20 a 59 años, siendo actualmente un instrumento adecuado para evaluar la sexualidad en estudios epidemiológicos (Blümel et al., 2004). Consta de 19 preguntas y se agrupa en seis dominios: deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor. La puntuación total se encuentra entre 2 y 36 puntos, siendo a mayor puntuación mejor sexualidad (Rosen et al., 2000, Blümel et al., 2004). Se utiliza el valor de corte de 19 o menos para identificar a las mujeres con función sexual disminuida (Revicki et al., 2011), pero hablaremos más extensamente de ello más adelante.

### **b) Exploración física**

Además de un examen físico vascular y neurológico detallados y una exploración sistemática de los genitales externos, utilizando lupas de magnificación y un hisopo, pueden confirmar aspectos de la historia médica (p. ej., adenitis vestibular y neuropatías) y ocasionalmente pueden revelar hallazgos físicos insospechados, como neuromas paraclitoridianos.

### **c) Pruebas analíticas**

Ante un trastorno del deseo los exámenes de laboratorio son recomendables. Los perfiles estándares de bioquímica, hematología y lípidos pueden elucidar los factores de riesgo vascular, como DLP, DM e insuficiencia renal. La determinación de la tirotropina (TSH) sérica puede estar indicada en casos selectos. La integridad del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HPG) debería evaluarse en todas las pacientes con DS, es decir habría que valorar: PRL, TT, TL, Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales (SHBG), FSH y LH, andrógenos ováricos y adrenales, estrógenos.

Para evaluar el estado del andrógeno adrenal, se recomienda solicitar los valores de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS). Los valores de andrógenos idealmente deberían determinarse por la mañana y en el tercio medio del ciclo menstrual, pero esta recomendación hace la práctica clínica extremadamente difícil. Aunque los adenomas hipofisarios son una causa rara de DS, se debería tenerlos presentes, debido a que son una causa reversible de DS y pueden poner en peligro la vida de la paciente.

### **2.2.4. Tratamiento**

Como la causa subyacente de la disminución del deseo sexual puede ser multifactorial (factores psicosociales, conductuales y/o biológicos), se debe contemplar un plan de tratamiento interdisciplinar (Parish and Hahn, 2016).

Los trastornos de la salud sexual tienen una etiología compleja en ambos sexos y el abordaje médico ha sido menos exitoso en las mujeres que en los hombres, debido a las dificultades para equilibrar los beneficios y riesgos de los fármacos para la DSF, pueden no capturar completamente el amplio espectro de las respuestas sexuales de las mujeres que son en su mayoría debidas a factores intrapersonales e interpersonales (Nappi, 2015).

No existe ningún fármaco en la actualidad con esta indicación aprobado en Europa, pero vamos a comentar los tratamientos farmacológicos más importantes, aunque no sea el propósito de esta tesis.

#### **a) Inhibidores de la Fosfodiesterasa 5**

Inicialmente, los investigadores se han centrado en los aspectos genitales de la respuesta sexual en el intento de tratar a las mujeres con los mismos fármacos vasoactivos (iPDE5) que han sido ampliamente aceptados en la práctica médica para el tratamiento de la DE. De hecho, la excitación de las mujeres se asocia con el aumento del flujo sanguíneo a la vagina y el clítoris, lo que resulta en erección del clítoris, congestión vaginal, cambios en el diámetro vaginal luminal y lubricación vaginal (Nappi, 2015).

El conocimiento acerca de que el NO actúa en el clítoris y que la NOS, enzima responsable de su producción, se encuentra en la vagina, junto con la experiencia de que el sildenafil inhibe el GMPc en el clítoris, ha impulsado este tipo de estudios. Se puede suponer, por tanto, que los iPDE5 deben actuar ingurgitando el clítoris y aumentando la vasocongestión vaginal, por lo que probablemente influyan en el proceso de excitabilidad que, en algunos casos, será un factor desencadenante del deseo.

Se ha investigado la seguridad y la eficacia del sildenafil en el tratamiento de la DSF. Los estudios publicados, a pesar de encontrar que el sildenafil fue bien tolerado, todavía tienen que apoyar una mejor función sexual, a pesar de observarse cambios en la lubricación vaginal y sensibilidad entre las mujeres postmenopáusicas (Basson et al., 2002).

#### **b) Testosterona**

Ensayos aleatorizados en los últimos 15 años han demostrado la eficacia de la terapia con testosterona en mujeres con TDSH. Los estudios de la terapia de testosterona en mujeres con bajo deseo después de la menopausia quirúrgica (ooforectomía) han demostrado aumento en la libido y la satisfacción sexual en mujeres en tratamiento con estrógenos (Shifren et al., 2000, Braunstein et al., 2005, Buster et al., 2005, Davis et al., 2006a, Davis et al., 2006b, Davis and Braunstein, 2012).

En las mujeres naturalmente menopáusicas con bajo deseo en tratamiento con estrógenos, se ha demostrado que la testosterona aumenta el deseo, la



frecuencia de acontecimientos sexuales satisfactorios y disminuye la angustia personal (Shifren et al., 2006, Panay et al., 2010). Tanto las mujeres naturalmente y quirúrgicamente menopáusicas sin tratamiento de reemplazo de estrógenos han demostrado beneficios similares en tratamiento con testosterona en estas 3 medidas de la función sexual (Shifren et al., 2000, Davis and Braunstein, 2012, Panay et al., 2010, Davis et al., 2008). En estudios de 6 meses (Panay et al., 2010) y 1 año de duración (Davis et al., 2008), la testosterona fue bien tolerada. Casi todos los efectos androgénicos observados fueron leves; El único efecto adverso androgénico estadísticamente significativo fue el aumento del crecimiento del cabello en las mujeres con 300 mg de testosterona en el estudio más prolongado (Davis et al., 2008).

A día de hoy, la terapia con testosterona no está aprobada por la FDA ni por la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de TDSH. Una preparación transdérmica de testosterona (Intrinsa®) fue aprobada para el tratamiento del TDSH en mujeres ooforectomizadas bilateralmente e hysterectomizadas (menopausia inducida quirúrgicamente) que reciben terapia con estrógenos concomitante en Europa en 2006, pero posteriormente fue retirado por el fabricante en 2012 (Parish and Hahn, 2016).

### **c) Flibanserina**

La flibanserina es antidepresivo agonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (serotonina) postsináptica de acción central y un antagonista 5-HT<sub>2A</sub> que produce una disminución de la actividad de la serotonina y un aumento de la actividad de la dopamina y la norepinefrina en las vías cerebrales asociadas con el deseo sexual (Pfaus, 2009, Borsini et al., 2002, Thorp et al., 2014, Stahl et al., 2011).

Fue inicialmente desarrollada por *Boehringer Ingelheim* (BI) como un medicamento antidepresivo. En ensayos clínicos para la depresión, flibanserina no cumplió con los criterios de valoración de la eficacia, pero fue superior al comparador positivo y placebo en la Escala Arizona de Experiencia Sexual (EAEX) por aumentar el "deseo sexual" en las mujeres.

BI inició entonces el desarrollo de flibanserina para la indicación de TDSH, realizando ensayos doble ciego, controlados con placebo de Fase 3 en Norteamérica y en Europa en mujeres premenopáusicas con el TDSH. *Sprout*

*Pharmaceuticals, Inc.* adquirió flibanserina de BI en 2011 para desarrollarla en todo el mundo para el TSDH en mujeres premenopáusicas.

La eficacia de una dosis diaria de 100 mg de flibanserina en mujeres premenopáusicas con TDSH está respaldada por 3 ensayos clínicos controlados con placebo aleatorizados, todos los cuales demostraron un aumento significativo en "eventos sexuales satisfactorios", criterio de valoración primario utilizado en los 3 estudios. En 2 de estos estudios se utilizó un segundo criterio de valoración, fue la notificación del paciente de deseo mediante un diario electrónico, y no fue significativamente diferente en las mujeres tratadas con flibanserina en comparación con las tratadas con placebo (Derogatis et al., 2012, Thorp et al., 2012, Katz et al., 2013).

En agosto de 2015 la FDA dio la aprobación a la flibanserina para el tratamiento del TDSH en mujeres premenopáusicas (Seftel, 2016).

La eficacia de la flibanserina en las mujeres posmenopáusicas se apoyó en un estudio aleatorizado controlado con placebo que demostró efectos significativos en los objetivos principales de eventos sexuales satisfactorios y la puntuación del dominio del deseo del IFSF, así como la puntuación total. Sin embargo, la flibanserina no ha sido aprobada por la FDA para su uso en mujeres posmenopáusicas (Simon et al., 2014). Este tratamiento no ha sido aprobado por la EMA.

### **3. ENDOCRINOPATIA OPIOIDE**

El sistema endocrino es el encargado de la producción, liberación, transporte y acción de las hormonas. Las hormonas son sustancias que provienen de glándulas especializadas y son transportadas por el torrente sanguíneo hacia su sitio de acción fuera de la glándula que las produce. El sitio de acción se conoce como tejido efector o célula efectora.

El término hipogonadismo hace referencia a una función inadecuada de las gónadas. En nuestro estudio haremos especial hincapié en el hipogonadismo masculino, el cual es un síndrome clínico causado por la deficiencia de andrógenos que puede afectar negativamente las funciones de múltiples órganos y la calidad de vida. Entre las funciones testiculares se encuentra la síntesis y secreción de andrógenos, imprescindibles para lograr la virilización y madurez sexual. El déficit androgénico que supone hipogonadismo puede



presentarse en distintos momentos de la vida (feto, pubertad o adulto), originando un variado abanico de cuadros clínicos dependiendo del momento de instauración.

Si el origen de este hipogonadismo masculino está en el testículo hablamos de hipogonadismo primario o hipergonadotropo, y resulta en niveles bajos de testosterona, deterioro de la espermatogénesis y gonadotropinas elevadas. Las formas clínicas más importantes del hipogonadismo primario son el síndrome de Klinefelter y los tumores testiculares.

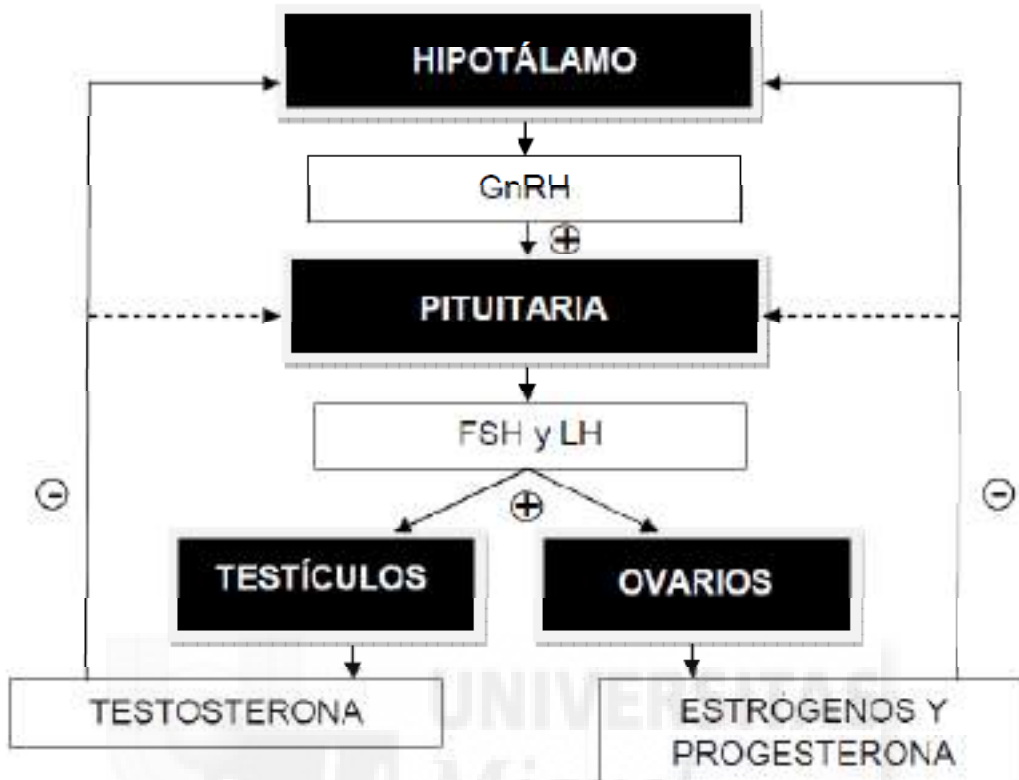
El hipogonadismo de origen hipotalámico y/o hipofisario se agrupa bajo el término hipogonadismo secundario o hipogonadotropo. La identificación del hipogonadismo secundario es de importancia clínica, ya que puede ser una consecuencia de la patología hipofisaria (incluyendo prolactinomas) y puede causar infertilidad, que puede ser restaurada por la estimulación hormonal en la mayoría de los pacientes con hipogonadismo secundario. En ambos tipos de hipogonadismo las causas pueden ser congénitas o adquiridas (Dohle et al., 2016).

El denominado eje HPG es una de las piezas clave de este sistema. Comprende una serie de hormonas involucradas en el control gonadal (testículo y ovario), así como las secretadas por las glándulas suprarrenales.

La Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es liberada por el hipotálamo y alcanza la hipófisis por medio de la circulación portal hipofisaria, donde se une a receptores específicos e induce la secreción de LH y FSH, genéricamente llamadas gonadotropinas. Las gonadotropinas llegan a las gónadas desde la circulación general y es en ellas donde la LH actúa y activa la esteroidogénesis. La FSH es la encargada de poner en marcha el mecanismo de espermatogénesis y ovogénesis, estando por tanto más implicada a nivel reproductivo. A medida que aumentan los niveles de testosterona y estrógeno, el hipotálamo produce menos GnRH (Colameco and Coren, 2009) (Figura 6).

El control por retroalimentación (*feedback*) es el principal mecanismo con el que una hormona puede regular la síntesis y el modo de acción de otras hormonas (Portillo et al., 2002). Así por ejemplo, una retroalimentación negativa promovida por el eje HPG es responsable para la reducción de LH cuando se

presenta un nivel elevado de testosterona o estrógeno en el plasma (Figura 6) (Colameco and Coren, 2009).



**Figura 6:** El eje HPG controla la producción y secreción de hormonas sexuales (Colameco and Coren, 2009).

Como ya hemos comentado, los esteroides se sintetizan en ovario, testículo y corteza suprarrenal y son los responsables de la feminización (estrógenos) y de la masculinización (andrógenos). La testosterona tiene un papel importante tanto en mujeres como en hombres, y no sólo es una “hormona sexual”. Los principales efectos anabólicos de la testosterona incluyen la estimulación para el incremento de la masa muscular y la fuerza (Kaufman and Vermeulen, 2005). Otros de los efectos importantes de la testosterona incluyen el crecimiento lineal y maduración del hueso, y su influencia es esencial en la salud y el bienestar a través de su acción sobre el estado de ánimo y los centros cognitivos en el cerebro (Harman et al., 2001). Ciertos estudio demostraron que algunos esteroides, incluyendo la testosterona, también son secretados y/o utilizados por las células neuronales y gliales y además actúan como esteroides neuroactivos con un papel neuroprotector. Los neuroesteroides se sintetizan en el SNC y sistema nervioso periférico (SNP)

(especialmente en mielinización de las células gliales) a partir de colesterol o precursores esteroideos (como la testosterona intermedia) importados de fuentes periféricas (Baulieu et al., 2001, Morrow, 2007).

### **3.1. DEFICIENCIA ANDROGÉNICA ASOCIADA AL TRATAMIENTO OPIOIDE: OPIAD**

La terapia con opioides es una de las formas más eficaces de analgesia actualmente en uso. Como ya hemos comentado, en las últimas décadas, el uso de opioides como un tratamiento a largo plazo para el DC ha aumentado, acompañando a este aumento también ha incrementado la incidencia de endocrinopatía asociada con opioides, más comúnmente manifestada como una deficiencia de andrógenos y, por lo tanto, referida como “deficiencia de andrógenos asociada con opioides” (en inglés, *opioid-induced androgen deficiency*, OPIAD) (Smith and Elliott, 2012).

A día de hoy no hay guías disponibles para el abordaje del OPIAD. Los datos disponibles en estudios retrospectivos en humanos sugieren que los efectos hipogonádicos clínicamente significativos deben anticiparse cuando los intervalos de dosis de opioides exceden de 100-200 mg de DDEM. Sin embargo, es posible que incluso a dosis más bajas se puedan producir estos efectos (Elliott et al., 2011).

Dada la frecuencia de este cuadro y el hecho constatado de su infradiagnóstico, actualmente se recomienda monitorizar a los pacientes y preguntarles específicamente por dichos síntomas en las Unidades de Dolor (UDO).

#### **3.1.1. Prevalencia**

Los opioides pueden modular el eje HPG actuando a nivel hipotálamo o hipófisis (glándula pituitaria), lo cual resulta en una producción inadecuada de hormonas sexuales, particularmente de la testosterona (Abs et al., 2000, Paice et al., 1994, Vuong et al., 2010, Furlan et al., 2006). En el 90% de los casos, esta disminución de testosterona se acompaña de una disminución de la libido y DE (Smith and Elliott, 2012) y en la mujer se presenta como TDSH.

En un estudio llevado a cabo por *Daniell et al.* en hombres en tratamiento con opioides al menos en las 2 últimas semanas, el hipogonadismo estaba

presente en el 89% de los pacientes mostrando niveles anormales de TL y niveles disminuidos de estradiol (E2), dihidrotestosterona (DHT), LH y FSH (Daniell, 2002). Datos similares fueron obtenidos por el estudio sobre prevalencia de hipogonadismo en pacientes hombres y mujeres con DCNO en tratamiento con opioides durante al menos un año llevado a cabo por *Fraser et al.*, el cual muestra que hay una alta prevalencia de hipogonadismo en los hombres en tratamiento crónico con opioides para el DCNO (83% vs. 21% de las mujeres) (Fraser et al., 2009).

En un estudio llevado a cabo por *Rhodin et al.* en el cual se compara pacientes tratados con opioides más de 12 meses (n=39) vs. grupo control sin tratamiento con opioides (n=20), encontraron niveles significativamente bajos de testosterona, LH y FSH en el grupo con tratamiento opioide en comparación con el grupo control. La mayoría de los hombres mostró significativamente DS, como disminución de la libido e impotencia en el grupo con tratamiento opioide comparado con el grupo control. Se encontró niveles bajos de FSH y LH en las mujeres del grupo con tratamiento opioide, lo que sugirió un efecto inhibitorio del eje hipotalámico-pituitario por opioides, con efectos secundarios sobre los niveles de testosterona y E2 (Rhodin et al., 2010).

### **3.1.2. Fisiopatología**

Los opioides modulan la función gonadal primariamente actuando sobre los receptores opioides en el hipotálamo (Vuong et al., 2010), induciendo la disminución de la liberación o interrupción de la pulsatilidad normal de la secreción de la GnRH.

Esto resulta en una reducción de la liberación de la LH y la hormona FSH de la glándula pituitaria y de la testosterona o E2 de las gónadas. Los opioides también pueden tener efectos directos sobre la glándula pituitaria y los testículos (Adams et al., 1993, Aloisi et al., 2010).

La producción normal de testosterona en hombres adultos varía entre 4 y 8 mg/día (Vermeulen et al., 1999, Vermeulen, 2005).

En la Tabla 3 se muestran los signos y síntomas sugestivos de hipogonadismo, pero no son exclusivos de OPIAD (Hellstrom et al., 2012).

**Tabla 3.** Signos y síntomas de sugestivos de hipogonadismo adaptado de Hellstrom *et al.* (no específico de OPIAD) (Hellstrom *et al.*, 2012).

TRACTO	HORMONAS	SIGNOS Y SÍNTOMAS
Hipotalámico-pituitario-gonadal	Disminución de testosterona Disminución de E2 Disminución de GnRH, LH, FSH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mujeres:</u> amenorrea/oligomenorrea, alteraciones menstruales.</li> <li>• <u>Hombres:</u> disfunción eréctil/disminución libido; disminución de la producción de esperma; pérdida masa muscular y/o de la fuerza.</li> <li>• <u>Ambos sexos:</u> dificultad para llegar al orgasmo, fatiga, debilidad, osteoporosis, depresión, ansiedad, anemia, aumento de peso.</li> </ul>

### 3.1.3. Diagnóstico

#### a) Historia médica

Diagnosticar OPIAD puede ser un desafío, ya que la función endocrina se puede ver afectada por múltiples factores tales como DC, comorbilidades de la enfermedad, otras terapias con fármacos y edad del paciente. Cada uno de estos factores puede exagerar o amplificar el impacto que tienen los opioides en el eje HPG (Smith and Elliott, 2012).

Se debe preguntar a los pacientes que consumen opioides crónicamente acerca de síntomas tales como disminución de la libido, disfunción eréctil, depresión, fatiga, sofocos o sudores nocturnos y menstruaciones irregulares (tabla 3) (Elliott *et al.*, 2011). Desafortunadamente, estos síntomas tienen un gran impacto en la calidad de vida pero no suelen ser notificados, lo cual justifica aún más su correcto diagnóstico y tratamiento (Reddy *et al.*, 2010, Abs *et al.*, 2000, Katz and Mazer, 2009).

#### b) Exploración física

Como ya hemos comentado, no existen guías específicas para OPIAD, pero se recomienda seguir las guías de hipogonadismo.

Se debe tomar medidas de peso y talla al paciente. Se debe realizar exploración física para descartar posibles causas de hipogonadismo no relacionadas con el OPIAD, como por ejemplo valorar la presencia o no de

signos dismórficos, sugestivos de diversos síndromes que habitualmente cursan con hipogonadismo (síndrome de Noonan, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, síndrome de Klinefelter, u otros) (Beisti Ortego et al., 2015). También se debe evaluar el volumen genital. Si los genitales son hipoplásicos, hay que pensar en un hipogonadismo hipogonadotrófico. Si los testes son pequeños y/o duros, podría tratarse de un hipogonadismo primario (hipergonadotrófico).

### **c) Pruebas analíticas**

Las **pruebas de laboratorio** para evaluar la presencia de hipogonadismo inducido por opioides pueden incluir TT, TL, SHBG, LH, FSH, DHEAS y E2 (Katz and Mazer, 2009). Como no hay guías formales disponibles, se recomienda que las pruebas se individualicen en base a los signos y síntomas del paciente, y también se debe derivar a un especialista para confirmar el diagnóstico (Gudin et al., 2015).

En esta tesis nos vamos a centrar en el estudio de los niveles de testosterona. La testosterona es una hormona sexual que deriva del colesterol (Greenspan and Gardner, 1997) y que es más abundante en los hombres que en las mujeres, aunque parece desempeñar un importante papel fisiológico en el funcionamiento sexual de ambos. La testosterona se sintetiza en los testículos, en los ovarios y en las glándulas suprarrenales en ambos sexos (Davis, 2001).

Los niveles normales de testosterona masculina se alcanzan los 20 años y luego disminuyen lentamente. La edad es un factor influyente en la medida de hormonas sexuales. Las disminuciones relacionadas con la edad en los niveles de testosterona en los hombres se han asociado con cambios en la composición corporal, incluyendo aumentos en la masa grasa, disminución de la masa muscular y disminución de la densidad mineral ósea (Denti et al., 1999, Vermeulen et al., 1996, Kenny et al., 2000, van den Beld et al., 2000).

Como ya hemos dicho, los opioides también afectan el sistema endocrino de las mujeres. Se ha encontrado que las mujeres con hipopituitarismo e hipogonadismo secundario tienen niveles reducidos de TT, TL, androstenediona y niveles de DHEAS en comparación con controles sanos (Miller et al., 2001). A día de hoy aún hay menos estudios sobre el

efecto de los opioides en mujeres que en hombres, y ciertamente no hay directrices para la evaluación y tratamiento de la deficiencia de andrógenos relacionados con los opioides en las mujeres. En un estudio realizado por *Daniell* en mujeres con DCNO en tratamiento crónico con opioides vs. controles sin DCNO, encontró que los valores de testosterona, E2 y DHEAS fueron del 48% en los casos vs. 57% en los controles. Los niveles de LH y FHS promediaron un 30% más bajo en las mujeres premenopáusicas y un 70% menor en las mujeres posmenopáusicas consumidoras de opioides (Daniell, 2008).

### **c.1.) Niveles de testosterona en sangre**

La secreción de testosterona se ajusta a un ciclo circadiano, con mínimos a últimas horas de la tarde y máximos al final de la madrugada y primeras horas de la mañana (Deslypere and Vermeulen, 1984). En el varón adulto sano, el 90% de la testosterona circulante es segregada por las células de Leydig del testículo y el 5-10% restante por las glándulas suprarrenales (Fernández and Acosta, 2008). Una proporción importante, del 44 al 60%, va ligada firmemente a la SHBG, mientras que otra, estimada en un 38-54%, lo hace unida laxamente a la albúmina, y sólo el 1-2% circula como TL (Fernández and Acosta, 2008) (Kaufman and Vermeulen, 1997). Se considera biotestosterona o testosterona biodisponible (Bio-T) a suma de la TL más la unida a la albúmina y sería la fracción que origina la mayor acción hormonal (Swerdloff and Wang, 2004). Sin embargo, existe una buena evidencia de que esta fracción refleja con mayor precisión la situación clínica que la TT en el plasma (Vermeulen et al., 1999). La testosterona no ligada o libre (TL) es capaz de enlazar y activar su receptor. El SHBG unido a la testosterona inhibirá esta acción (Duarte et al., 2013).

En la administración aguda de opioides, el descenso de TT en sangre se presenta en un plazo de 1 a 4 h (Facchinetti et al., 1986), con un retorno a los niveles normales durante las siguientes 24 h (Woody et al., 1988). La prueba *gold standard* para la verificación del estado de andrógenos es cuantificar la TL o Bio-T mediante diálisis de equilibrio; Sin embargo, esta técnica no es práctica para las evaluaciones de rutina, ya que requiere mucho tiempo, un equipo sofisticado, el uso de marcadores radiactivos purificados, varias horas de



diálisis para lograr el equilibrio y un tiempo de recuento largo para la radiactividad (Vermeulen, 2005, Raverot et al., 2010).

### **c.2.) Niveles de testosterona en saliva**

La saliva ha sido recomendada como una alternativa al suero o plasma para la medición de hormonas esteroides, y ofrece una ventaja teórica significativa como fluido diagnóstico: las concentraciones de hormonas en la saliva derivan principalmente de esteroides libres presentes en la circulación general (Mandel, 1990, Hofman, 2001, Vining et al., 1983, Groschl, 2008), mientras que las proteínas de unión de alta afinidad a esteroides, tales como la SHBG o globulina de unión a corticosteroides (CBG) está presente en la saliva a niveles sólo ~ 0,1% de los niveles observados en suero o plasma (Chu and Ekins, 1988, Hammond and Langley, 1986). Por consiguiente, las concentraciones de esteroides en la saliva se aproximan más a la fracción del esteroide en circulación que es "biodisponible", es decir, la fracción de la hormona total que es capaz de ejercer efectos fisiológicos (Hampson et al., 2013).

Existe un ritmo circadiano de testosterona en saliva (T-Sal) similar al observado en las medidas séricas de la testosterona (Kraemer et al., 2001). Las concentraciones de sangre y saliva están correlacionadas aunque la conversión directa de rangos clínicos de referencia de sangre a fluido oral se considera incierta (Groschl, 2008). La detección de testosterona en fluidos orales (saliva) por inmunoensayo o cromatografía líquida-espectrometría de masas está bien establecida en la clínica (Pfaffe et al., 2011, Thieme, 2012).

Para algunos autores la medición de T-Sal es una herramienta prometedora en el cribado de deficiencia androgénica, ya que los niveles de testosterona sérica no influyen en el flujo salivar, la técnica tiene una gran reproducibilidad y la muestra se puede obtener de manera segura y fácil, además de poder ser almacenada durante varios días en nevera (Arregger et al., 2007, Morley et al., 2006, Durdiakova et al., 2013).

### **3.1.4. Tratamiento**

#### **a) En hombres**

Si bien no existen pautas bien establecidas y consensuadas para el seguimiento de los efectos secundarios del tratamiento opioide a largo plazo,



los datos sugieren que se deberían registrar los síntomas, evaluar la función gonadal y, en caso necesario, realizar una reducción de la dosis de opioides o sustitución de los mismos por otros analgésicos, junto con una terapia de reemplazo hormonal para aliviar los síntomas y tratamientos sustitutivos (Brown et al., 2006).

En hombres, la testosterona en gel o en parche es un tratamiento que ha mostrado ser efectivo en el control de la DE (Abs et al., 2000), al igual que las modificaciones del estilo de vida, el tratamiento con iPDE5 como el tadalafilo (Paice et al., 1994, Wang et al., 2008, Kohler et al., 2008, Niv et al., 2007).

### **a.1) Modificación de la terapia con opioides**

Aunque los opioides son analgésicos potentes, no todos los pacientes responden igualmente bien, presumiblemente en gran parte debido a factores genéticos, además de las variaciones en la potencia analgésica relativa entre los pacientes, y a la aparición de EA. No hay manera de predecir el fármaco óptimo para un paciente específico. La elección es empírica, y es posible que haya que probar varios fármacos antes de encontrar el más apropiado (Pasternak, 2014).

Como ya hemos comentado, todos los opioides producen tolerancia con la administración crónica, y muchos pacientes requieren una escalada de dosis para acomodar su disminución de la sensibilidad hacia los fármacos. Es importante señalar que esto no es adicción, y los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes. No se puede simplemente asumir que la solicitud de dosis crecientes de fármaco representa un comportamiento de búsqueda de drogas. Una vez que se controla el dolor, los pacientes altamente tolerantes pueden mantenerse con una dosis fija de opioides durante largos períodos de tiempo, lo que sugiere que la tolerancia no es un proceso continuamente progresivo (Foley, 1996).

La tolerancia al tratamiento con opioides no se desarrolla al mismo ritmo, y los EA se vuelven cada vez más problemáticos con la escalada de dosis a medida que disminuye el índice terapéutico. En esta situación, muchos médicos cambiarán al paciente a un opioide diferente, un enfoque denominado Rotación Opiode. Se trata de una estrategia que consiste en cambiar de opioide o de vía de administración cuando con el opioide inicial no se consigue una analgesia

adecuada o ésta se ve limitada por la aparición de EA problemáticos (Cherny et al., 2001, Fine and Portenoy, 2009). La rotación de opioides se basa en la observación de que la respuesta individual puede variar de un opioide a otro, tanto para la analgesia como para los EA, y la mayoría de guías la consideran como una opción adecuada, a pesar de que la evidencia de su efectividad es muy limitada, especialmente en DCNO (Kahan et al., 2011).

### **a.2) Terapia de Reemplazo de testosterona (TRT)**

En hombres, la testosterona exógena está indicada en el tratamiento del hipogonadismo primario y secundario cuando el déficit de testosterona se ha confirmado mediante datos clínicos o pruebas bioquímicas, es decir, es el tratamiento más comúnmente prescrito en pacientes con bajos niveles de testosterona plasmática debida a fallo gonadal, hipotalámico o pituitario. Cabe mencionar que existen condiciones médicas en las que este tratamiento está contraindicado en caso de sospecha o confirmación de cáncer de próstata, ya que la testosterona podría estimular el crecimiento y extender el cáncer, y también cáncer de mama (Thieme et al., 2013).

La testosterona transdérmica es un tratamiento seguro y eficaz. Hoy la forma más aceptable de administración transdérmica de testosterona parece ser un gel hidroalcohólico al 1%. El gel de testosterona, aplicado sobre la piel no genital, se seca muy rápido y tiene buena biodisponibilidad (9-14%); Se requiere una aplicación diaria y la concentración de testosterona alcanza un estado estacionario en 48 a 72 h (después de la primera aplicación) (De Maddalena et al., 2012).

En hombres con niveles bajos de testosterona pero dentro los límites normales, el TRT tiende a ser poco efectivo (Spark, 2000). De acuerdo con las fichas técnicas, se espera que las concentraciones séricas de testosterona aumenten a 2,5 ng/mL (Testogel®) o al rango normal de 3-10 ng/mL (Testopatch®), si se administran en dosis terapéuticas a pacientes con hipogonadismo (Thieme et al., 2013).

*Aloisi et al.* estudiaron la administración de testosterona transdérmica en pacientes con DC tratados con opioides (Aloisi et al., 2011) y observaron que la cantidad de tiempo requerida para obtener un aumento efectivo en la TT fue

significativamente mayor en los hombres tratados con opioides en comparación con los que no recibieron tratamiento con opiáceos.

Se ha demostrado que la TRT en hombres de más de 65 años produce aumentos en la masa corporal magra, disminución de la masa grasa, aumento de la densidad mineral ósea y mejoras en el estado de ánimo y en la función sexual (Snyder et al., 1999, Winters, 1999).

Los niveles séricos de testosterona y sus metabolitos, tales como la DHT y el E2, deberán alcanzar un cierto nivel con TST, aunque el nivel exacto se encuentra todavía en debate. La literatura recomienda un nivel sérico entre 240 y 460 ng/dl como un objetivo razonable, otros recomiendan un nivel entre 400 y 900 ng/dl (Krause, 2000).

### **a.3) Inhibidores de la fosfodiesterasa 5**

En un estudio transversal realizado por *Deyo et al.* se incluyeron a 11.327 hombres con lumbalgia con el fin de estudiar la prescripción de opioides y medicación para la DE. Concluyeron que de los pacientes que recibieron opioides a largo plazo a dosis mayores de 120 mg DDEM, más del 19% también tuvieron prescripciones para la DE o reemplazo de testosterona, en contraste con los pacientes que recibieron dosis más bajas de opioides (12,5%) y con los que no recibieron opioides (6,7%) (Deyo et al., 2013).

Algunos datos limitados indican que, en los pacientes con hipogonadismo, la normalización de la concentración sérica de testosterona podría mejorar su respuesta a un inhibidor de la PDE5 (Shabsigh et al., 2004).

### **b) En mujeres**

Los efectos de los medicamentos sobre la sexualidad se han estudiado y descrito mejor en los hombres que en las mujeres, habiendo un menor diagnóstico de casos de deficiencia de testosterona en mujeres (Davis, 2001, Elliott et al., 2011).

El modelo biopsicosocial es esencial para entender si un fármaco candidato induce un efecto significativo sobre el placebo en los síntomas sexuales con un impacto significativo en la calidad de vida de las mujeres y sus parejas.

Hasta ahora no existe ningún fármaco en España con indicación precisa y única de actuar sobre la falta de deseo sexual. No obstante, en la actualidad se

están investigando los siguientes agentes vasoactivos, terapia hormonal y fármacos psicoactivos (Nappi, 2015).

### **b.1) Modificación de la terapia con opioides**

A pesar de no existir unas guías clínicas que establezcan oficialmente el abordaje del OPIAD en mujeres, la rotación de opioide también está indicada al igual que en los hombres.

### **b.2) Terapia con testosterona**

Las mujeres también podrían necesitar terapia de reemplazo de testosterona. La testosterona es secretada por los ovarios y las glándulas suprarrenales y disminuye lentamente con la edad. Es bien conocido que después de la extirpación gonadal, la testosterona disminuye aproximadamente un 50% dentro de los días posteriores a la cirugía (De Maddalena et al., 2012).

En la actualidad, no existen fármacos de testosterona aprobados para el tratamiento de la DSF; sin embargo, en un estudio en EE.UU. se utilizó fuera de ficha técnica un fármaco combinado (testosterona y estrógeno) aprobado para aliviar los síntomas vasomotores asociados con la menopausia para tratar la DSF (Fleming and Paice, 2001). Varios ensayos aleatorios controlados mostraron una mejoría significativa en la función sexual de mujeres premenopáusicas, posmenopáusicas naturalmente, y posmenopáusicas quirúrgicamente tratadas con testosterona. En 2009 una revisión *Cochrane* de 35 ensayos con un total de 4.768 participantes llegó a la conclusión de que la adición de testosterona a la terapia hormonal mejoraba la función sexual en mujeres posmenopáusicas (Somboonporn et al., 2005).

El estudio *Adore* evaluó la eficacia del uso de un parche de testosterona transdérmica de 300 µg/día durante seis meses en 272 mujeres menopáusicas naturalmente con o sin terapia hormonal concurrente. Las mujeres del grupo tratado con testosterona demostraron una mejoría significativamente mayor en los episodios sexuales satisfactorios, número de episodios sexuales, deseo sexual, excitación, orgasmos, placer sexual, autoimagen, angustia personal y preocupaciones sexuales que el grupo placebo. Las recomendaciones basadas en la evidencia sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con testosterona se extrapolan sobre la base de estos ensayos que se limitan a 24 meses o menos (Panay et al., 2010).

Smith *et al.* concluyen que tanto los hombres como las mujeres diagnosticados con endocrinopatía asociada con opioides pueden ser tratados con terapia de reemplazo de andrógenos (Smith and Elliott, 2012).







# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





## **1. HIPÓTESIS**

Los tratamientos analgésicos se caracterizan por tener una amplia variabilidad interindividual, que hace difícil predecir y establecer el equilibrio entre el incremento de dosis y la aparición de EA. Sobre todo en relación a la seguridad del uso crónico de opioides en el DCNO, que a día de hoy no es del todo conocido. La hipótesis del presente trabajo es que los pacientes con DCNO tratados crónicamente con opioides presentarán un grado de endocrinopatía que, hoy por hoy, no está correctamente diagnosticado y tratado. Se considera que su registro sistemático mejorará tal diagnóstico y posibilitará generar una nueva vía clínica en nuestro medio de tratamiento efectivo tras su derivación a la Unidad de Andrología del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) en el caso de los hombres.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

Analizar la presencia de DS en pacientes con DCNO en tratamiento con fármacos opioides a largo plazo. Evaluar la efectividad de un programa de diagnóstico de DE y derivación temprana a la Unidad de Andrología, en el caso de los hombres.

### **2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Describir nuestra población con DCNO y DS en la UDO del HGUA, analizando la influencia de otros factores implicados demográficos, clínicos y farmacológicos, tanto en hombres como en mujeres.
2. Analizar si el registro sistemático de los EA relacionados con la esfera sexual, en pacientes con DCNO que están siendo tratados con opioides a largo plazo, mejora su diagnóstico, tratamiento y su calidad de vida, tanto en hombres como en mujeres.
3. Evaluar la detección precoz de hipogonadismo con análisis de testosterona en saliva y su correlación con la determinación en sangre, en hombres.





**MATERIAL Y MÉTODOS**



## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. ANÁLISIS POR OBJETIVOS

La planificación de la línea de trabajo se ha realizado en varias fases, recibiendo las siguientes ayudas para poder llevarlo a cabo explicadas en base a los 3 objetivos del estudio.

#### 1.1. OBJETIVO PRINCIPAL

**“Analizar la presencia de DS en pacientes con DCNO en tratamiento con fármacos opioides a largo plazo. Asimismo, se evaluará la efectividad de un programa de diagnóstico y derivación temprana a la Unidad de Andrología, en el caso de los hombres”.** Este objetivo está parcialmente incluido en el Proyecto 1-OPIPAIN el cual ha recibido 3 ayudas, y en el proyecto 2-OPIG, el cual ha recibido una beca. Los resultados se han publicado en la revista *Journal of Sexual Medicine* y en la revista *Medicina Clínica*.

**-PROYECTO 1:** Título: **Estudio de la Disfunción Eréctil en pacientes con dolor no oncológico con tratamiento crónico de opioides.** Código: OPIPAIN.

<b>a) Becas que ha recibido</b>
1. IV Convocatoria de Ayudas a Proyectos de Investigación de grupos consolidados de la Fundación para la Investigación en el HGUA de la CV. Dotación 1.851 euros. Fecha: 16/06/2011. IP: Dra. Ana M <sup>a</sup> Peiró. Código: C-01.
2. Ayuda de BAYER HISPANIA, S.L Dotación 20.000 euros. Fecha: 17/11/2011. IP: Dra. Ana M <sup>a</sup> Peiró. Código: PI2011/44.
3. Beca Convocatoria de Ayuda a Proyectos de Investigación de la Fundación Española Dolor 2º trimestre 2013. Dotación 1.500 euros.Fecha: 05/06/2013. IP: Ana M <sup>a</sup> Peiró. Código: Código BF2-13-04.
<b>b) Comunicaciones en congresos en formato póster</b>
1. <b>Ajo R.</b> , Segura A., Inda M.M., Ballester P., Martínez E., Ferrández G., Sánchez A., Margarit C., Peiró A.M. Disfunción sexual, opioides y dolor crónico. XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Dolor, 2-4 junio 2016, Pamplona (España).
2. <b>Ajo R</b> , Segura A., Puga C., Ortega P., Martín R., Margarit C., Peiró A.M. Sexual dysfunction associated with daily opioid use. 9th Congress of the European Pain Federation, EFIC, 2-5 September 2015. Vienna (Austria).
3. <b>Ajo R.</b> , Segura A., Puga C., Ortega P., Martín R., Margarit C., Peiró A.M. Sexual dysfunction associated with daily opioid use. 12th European Association for Clinical Pharmacology & Therapeutics Congress (EACPT 2015), 27-30 June, 2015, Madrid (Spain).
4. <b>Ajo R.</b> , Segura A., Ferrández G., García-Navas C., Margarit C., Peiró A.M. Disfunción sexual asociado a opioides en pacientes con dolor crónico no oncológico. IX Congreso Sociedad Española del Dolor, SED, 22-24 de mayo de 2014, Toledo (España).
5. <b>Ajo R.</b> , Roca R., Navarro P., Mateu M., Segura A., Margarit C., Peiró A.M. Hipogonadismo asociado al tratamiento del dolor crónico con opioides. X Congreso Nacional de la Sociedad Española del Dolor, 10-13 de abril de 2013, Granada (España).

6. Segura A., <b>Ajo R.</b> , Ferrández G., Mateu M., Ballester P., Mauri M., Gómez L., Peiró A.M. Hipogonadismo, un problema clínico a resolver en pacientes con dolor crónico tratados con opioides. 16 Congreso Nacional de Andrología, Medicina sexual reproductiva, 26, y 27 de Abril de 2013, Pamplona (España).
7. <b>Ajo R.</b> , Peiró A.M., Segura A, Mauri M., Mateu M., Gómez L., Margarit C. Hypogonadism, a clinical problem solving in patients chronic treated pain with opioids. 8th Congress of the European Federation of IASP. EFIC, October 9-12, 2013, Florence (Italy).
8. <b>Ajo R.</b> , Segura A., Mauri M., Mateu M., Margarit C., Gómez L., Peiró A.M. Detección precoz de disfunción eréctil en pacientes con tratamiento crónico de opioides. XXV Congreso de la SEFC. 27-29 de septiembre de 2012, Alicante (España).
9. Segura A., <b>Ajo R.</b> , Ferrández G., Mateu M., Peiró A.M. Sexual dysfunction and chronic opioid therapy in non-cancer pain. 17 Congreso Nacional de Andrología, Medicina sexual y reproductiva, Meloneras –14-16 de mayo de 2015, Gran Canaria (España).
10. <b>Ajo R.</b> Disfunción sexual en el tratamiento con opioides del dolor crónico no oncológico. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española del Dolor & XIII Reunión Iberoamericana del Dolor, 31 de Mayo de 2015, Sevilla (España).
11. Segura A., <b>Ajo R.</b> , Alda O., Ferrández G., Mateu M., Mauri M., Peiró A.M. Hypogonadism, A Clinical Problem To Resolve In Patients With Chronic Pain And Opioid Treatment. 8 <sup>th</sup> European Congress of Andrology. 15-17 octubre 2014, Barcelona (España).
<b>c) Comunicaciones orales en congresos</b>
1. Segura A., <b>Ajo R.</b> , Ferrández G., Mateu M., Peiró A.M. Sexual dysfunction and chronic opioid therapy in non-cancer pain. 17 Congreso Nacional de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva, 4-6 de mayo 2015, Gran Canaria.
2. Segura A., <b>Ajo R.</b> , Alda O., Ferrández G., Mateu M., Mauri M., Peiró A.M. Hypogonadism, a clinical problem to resolve in patients with chronic pain and opioid treatment. 8th Congress of the European Academy of Andrology, Barcelona, October 15-17, 2014.
3. Segura A., <b>Ajo R.</b> , Ferrández G., Mateu M., Mauri M., Peiró A.M.. Hipogonadismo, un problema clínico a resolver en pacientes con dolor crónico tratados con opioides. XXVI Congreso Nacional de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Pamplona, 25-27 de abril de 2013.
4. Segura A., <b>Ajo R.</b> , Puerto M., Navarro R., Sevilla I., Sastre Y. Alteración de la esfera sexual en pacientes con dolor tratados crónicamente con opioides. XXVI Congreso Nacional de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Pamplona, 25-27 de abril de 2013.

**-PROYECTO 2-OPIG:** Titulo: **Estudio observacional, retrospectivo, sobre la prevalencia del Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo (TDSH) asociado al tratamiento crónico con opioides en la Unidad del Dolor del HGUA.**  
Código: OPIG- APP-DOL-2013-02.

<b>a) Becas que ha recibido</b>
1. Ayudas destinadas a la realización de prácticas en actividades de fomento de la investigación en los departamentos e Institutos Universitarios de la Universidad Miguel Hernández de Elche. Dotación: 810€. Fecha: 24/09/2013. IP: Carlos García-Navas Vidal. Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica. Código de la beca: 12687.
<b>b) Comunicaciones orales en Congresos nacionales e internacionales</b>
1. Martínez L., <b>Ajo R.</b> , García-Navas C., Segura A., Van-der Hofstadt C., Margarit C., Peiró A.M. Prevalencia de disfunción sexual en mujeres con dolor crónico tratadas con opioides. V Jornadas Internacionales de Investigación Sexológica. Almería.13-14 de Diciembre de 2013.

## 1.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

### 1.2.1. Objetivo 1

El objetivo secundario nº1 ***“Describir nuestra población con DCNO y DS, analizando la influencia de otros factores implicados demográficos, clínicos y farmacológicos, tanto en hombres como en mujeres”***. Se desarrolla en el proyecto 1, con código: OPIPAIN y el proyecto 2 con código: OPIG cuyos resultados se publicaron en la revista *Journal of Sexual Medicine*.

### 1.2.2. Objetivo 2

El objetivo secundario nº2 ***“Analizar si el registro sistemático de los eventos adversos relacionados con la esfera sexual, en pacientes con DCNO que están siendo tratados con opioides a largo plazo, mejora su diagnóstico, tratamiento y su calidad de vida, tanto en hombres como en mujeres”***. Se desarrolla en el proyecto 1, con código: OPIPAIN y el proyecto 2 con código: OPIG cuyos resultados se publicaron en la revista *Journal of Sexual Medicine*.

### 1.2.3. Objetivo 3

El objetivo secundario nº 3 ***“Evaluar la detección precoz de hipogonadismo con análisis de testosterona en saliva y su correlación con la determinación en sangre, en hombres”***. Se desarrolla en el proyecto 1, cuyos resultados se publicaron en la revista *Aging Male*.

## 2. PACIENTES

Los dos estudios incluidos en esta memoria de proyecto de tesis doctoral por compendio de publicaciones han sido aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Alicante (en adelante CEIC-HGUA). Todos los pacientes incluidos han sido informados y han firmado el consentimiento informado previamente a participar en los respectivos estudios.

La inclusión de los diferentes estudios tuvo lugar entre mayo de 2012 hasta febrero de 2016. Todos los estudios se iniciaron tras su aprobación por parte del CEIC-HGUA y la firma del consentimiento informado por parte del paciente. El estudio OPIPAIN, al ser el primero de la línea y dar lugar al grupo de trabajo, tuvo que ampliar el tiempo de su inclusión para poder lograr el tamaño muestral

esperado de 120 pacientes. Con el inicio del estudio VIGIDOL, se potenció la inclusión, pudiendo empezar 6 meses más tarde el estudio OPIG.

### **3. APROBACIONES ÉTICAS**

Inicialmente, se diseñó un estudio observacional, descriptivo, en pacientes hombres con DCNO, en tratamiento con opioides y que presentaron DS confirmando su DE según el cuestionario IIFE-FE, que acudieron de rutina a la UDO-HGUA. El estudio se tituló **“Estudio de la Disfunción Eréctil en pacientes con dolor no oncológico con tratamiento crónico de opioides”**, con código *“OPIPAIN”*. Este estudio fue presentado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) siendo clasificado como “Estudio Posautorización de Seguimiento Prospectivo” (EPA-SP) con código *“APP-OPI-2011-01”*, y fue aprobado por el CEIC-HGUA el 29 de junio de 2011 y por el Comité Autonómico de Estudios Posautorización Observacionales Prospectivos de medicamentos de la Comunidad Valenciana (CAEPO) el 18 de abril de 2012. Más tarde se diseñó un subestudio genético titulado **“Estudio paralelo de factores genéticos. Estudio de la Disfunción Eréctil en pacientes con dolor no oncológico con tratamiento crónico de opioides”**, el cual fue aprobado por el CEIC-HGUA el 24 de abril de 2013.

En el año 2013, debido al elevado número de EA en la esfera sexual que referían pacientes de género femenino, se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes mujeres con DC de característica somático o mixto, no oncológico, en tratamiento con opioides y que presentaban TDSH según el test IFSF, y que acudieron de rutina a la UDO-HGUA. El título del estudio es **“Estudio observacional, retrospectivo, sobre la prevalencia del Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo (TDSH) asociado al tratamiento crónico con opioides en la Unidad del Dolor del HGUA”**, con código *“OPIG”*. Este estudio fue presentado a la AEMPS siendo clasificado como “Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes a seguimiento prospectivo” (EPA-OD) con código *“APP-DOL-2013-02”*, y fue aprobado por CEIC-HGUA el 24 de julio de 2013. En Septiembre de 2016 diseñamos el estudio titulado **“Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo (TSDH) en mujeres con Dolor Crónico”**, código *“TDSHDOL”* con el objetivo de cuantificar los niveles hormonales en sangre y saliva de las pacientes



ambulatorias de la UDO, y establecer un protocolo de derivación a Unidades de Salud Sexual y Reproductivas de referencia, siendo evaluado positivamente por la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) – Fundación FISABIO el 24 de octubre de 2016. Está pendiente de financiación.

Además, se consideró que nuestro programa de monitorización de EA y RAM podría mejorar la salud de los pacientes, ahorrando costes al sistema. Para tal fin se diseñó y llevó a cabo un estudio para comprobar que nuestro sistema de monitorización intensiva de EA y RAM era coste-efectivo (código “*VIGIDOL*” - “*APP-DOL-2013-01*”), aprobado por el CEIC-HGUA el 4 de junio de 2013. Este último es la base de la tesis doctoral de la Lda. Beatriz Planelles García y por tanto, pertenece a una línea que se originado fruto de este trabajo y que, como la validación del documento de registro de EA, se encuentra en fase activa (código *EXTREMADOL*), aprobado por CEIC-HGUA el 25 de enero 2017.

#### **4. CRONOGRAMA**

En la Figura 7 se muestra el cronograma que ha dado lugar al plan de trabajo de la presente tesis doctoral.

En septiembre de 2011 me inscribí en el Máster en Instituto de Bioingeniería (IBI) de la UMH con la intención de estudiar DE en pacientes con DCNO con tratamiento crónico de opioides en pacientes ambulatorios de la UDO del HGUA. En Agosto de 2012 defendí como Trabajo de Fin de Máster (TFM) el proyecto titulado “Estudio de la disfunción eréctil en pacientes con dolor no oncológico con tratamiento crónico de opioides”, obteniendo un sobresaliente. Tras lo cual me inscribí en el Programa de Doctorado del IBI ese mismo año y continuando mi línea de investigación.

AÑO	ACTIVIDADES/TAREAS	Meses											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2011	Aprobación del CEIC del estudio OPIPAIN					X							
	Inscripción Máster (IBI, UMH)									X			
2012	Aprobación del CAEPO del estudio OPIPAIN				X								
	Inicio del estudio OPIPAIN e inclusión del primer paciente				X								
	Defensa Trabajo Fin de Máster: Estudio OPIPAIN (n=8)								X				
	Inscripción en el Programa de Doctorado (IBI, UMH)									X			
	Inicio del estudio VIGIDOL e inclusión del primer paciente									X			
2013	Inicio de recogida de datos de pacientes del estudio OPIG (n=120)				X								
2014	Fin inclusión de pacientes en el estudio OPIG							X					
	Fin inclusión de pacientes en el estudio VIGIDOL (n=750)								X				
2015	Inclusión activa de pacientes en el estudio OPIPAIN	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2016	Inclusión del último paciente en el estudio OPIPAIN		X										
2017	Depósito de la Tesis Doctoral (UMH)					X							

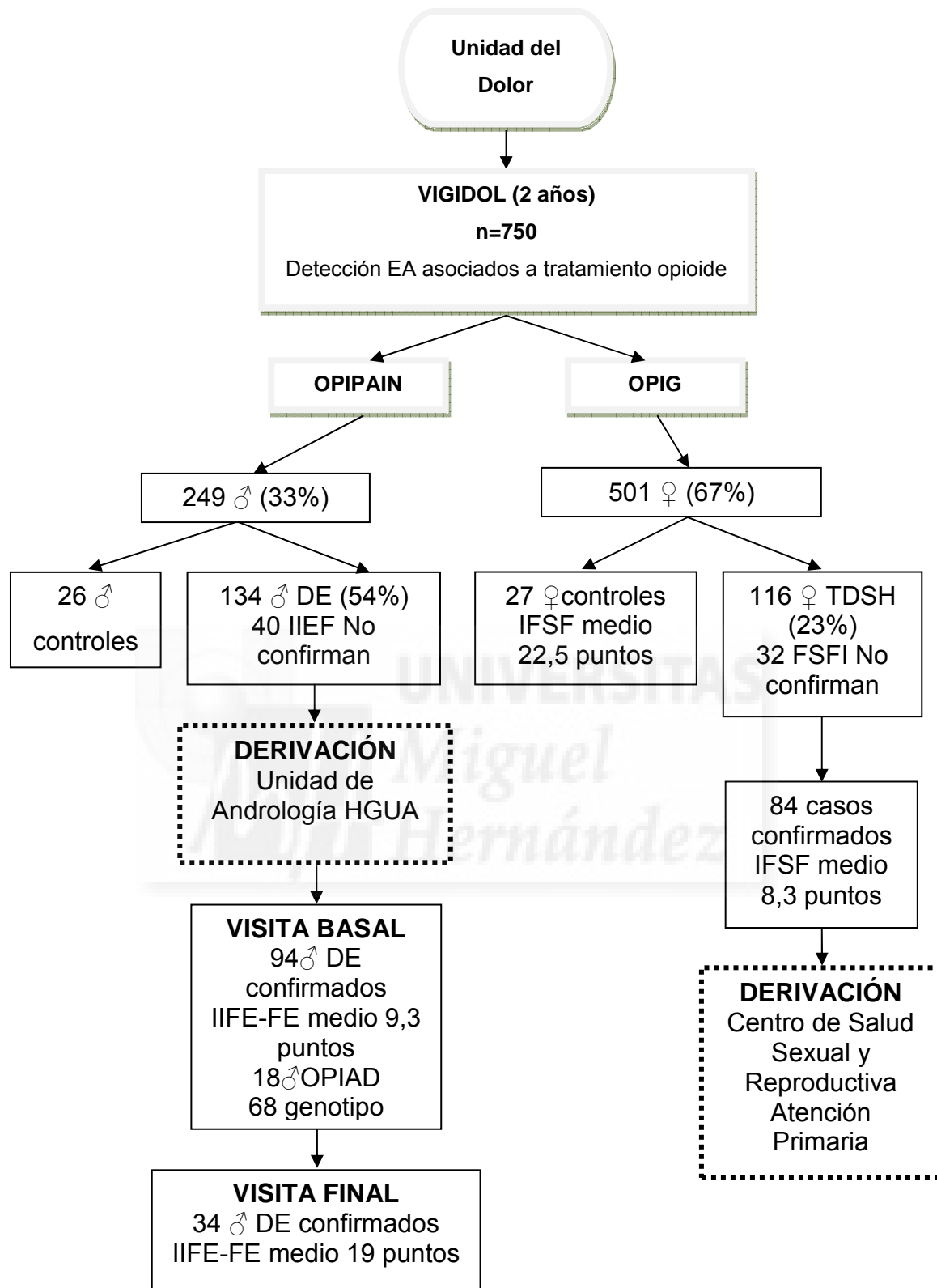
**Figura 7:** Cronograma de los estudios y del plan de trabajo.

## 5. DISEÑO Y PLAN DE TRABAJO

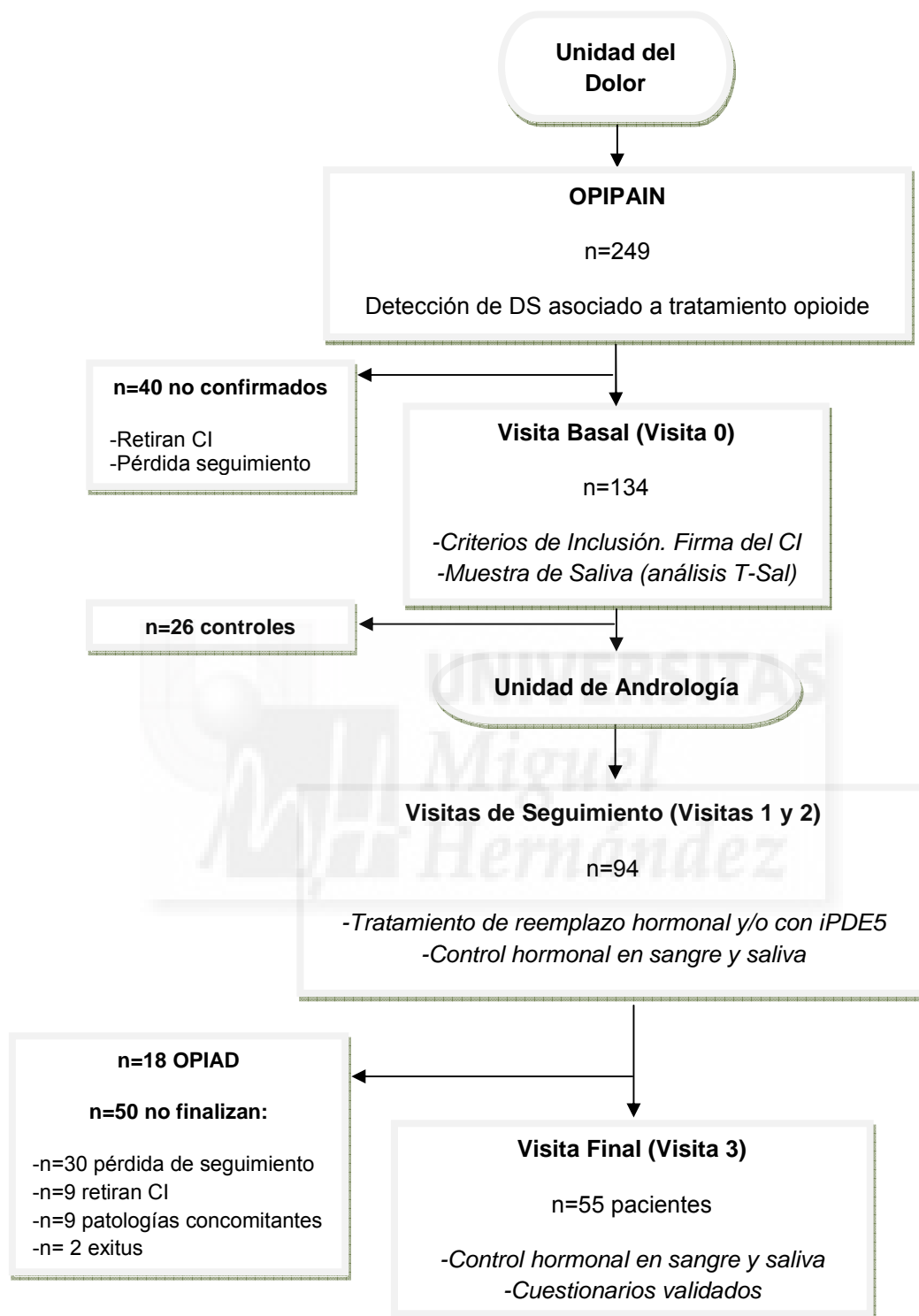
Se desarrolló un estudio de cohorte prospectivo durante dos años consecutivos, donde según la rutina de la UDO, se atendió a un total 750 pacientes externos consecutivos con DCNO en tratamiento crónico con opioides, calculándose que según la prevalencia publicada se podría incluir a un total de 120 pacientes hombres con DE y 120 mujeres con TDSH.

Los pacientes que participaron en nuestro estudio completaron de rutina un documento que contiene varias escalas validadas además de un registro de EA más frecuentes, entre los que se incluyeron la “impotencia sexual” y la “disminución del deseo sexual”. Aquellos pacientes que las marcaron fueron entrevistados y se les propuso participar en el estudio (Figura 8). Las mujeres fueron derivadas a sus Centros de Salud Sexual y Reproductiva de Atención Primaria (Figura 8), y los hombres se derivaron a la Unidad de Andrología (Figura 9).





**Figura 8:** Diagrama de atención médica de los pacientes en los estudios.



**Figura 9:** Diagrama de flujo de visitas de los estudios de DS.

## 6. SELECCIÓN DE PACIENTES

Los criterios de selección que se siguieron para obtener la muestra final de sujetos fueron:

### 6.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Paciente con edad > 18 años.
2. Paciente con diagnóstico de DCNO recibiendo tratamiento oral y/o transdérmico con opioides al menos durante 1 año.
3. Pacientes heterosexuales.

### 6.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Estar tomando medicación de reemplazo hormonal, glucocorticoides, bifosfonatos, calcitonina u hormona paratiroidea
2. Haber recibido iPDE5 anteriormente.
3. Paciente con infección aparente, otras enfermedades inflamatorias o malignidades.

### 6.3. CRITERIOS DE RETIRADA

En ambos casos los **Criterios de retirada** fueron: todos los pacientes participantes en el estudio tienen derecho a retirarse del mismo en cualquier momento, rellenando el documento denominado “revocación de consentimiento informado”, sin tener que justificar esta decisión y sin que ello le suponga detrimento alguno en su seguimiento clínico. Asimismo, el participante podrá revocar la utilización de sus datos en el análisis, sin justificar su decisión, y sin que por ello se derive responsabilidad ni perjuicio alguno.

## 7. RECOGIDA DE DATOS

### 7.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Se registraron en las visitas clínicas variables demográficas (edad, sexo, fumador), de situación laboral actual (activo o baja laboral temporal, desempleado, ama de casa, jubilado o baja laboral definitiva), estado civil (casado, divorciado, con pareja estable, viudo, sin pareja estable), y actividad sexual (activo/no activo).

También se registraron las variables del examen físico: peso (Kg), altura (cm), el índice de masa corporal (IMC, Kg/m<sup>2</sup>), tensión arterial diastólica y sistólica (mmHg), y frecuencia cardíaca (lpm). Además se anotaron las siguientes comorbilidades: DM, DLP, HTA y obesidad.

## **7.2. VARIABLES DE EFECTIVIDAD**

- Hombres: Índice Internacional de Función Eréctil (IIFE).
- Mujeres: Índice de Función Sexual Femenina (IFSF).
- Escala Visual Analógica del dolor (EVA).
- Escala Visual Analógica del cuestionario de Calidad de vida (EVA-EuroQol EVA-EQ-5D).
- Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS).
- Cuestionario de Calidad de vida Sexual modificado (mSLQQ).
- Escala de Impresión Global Clínica-Mejoría Global (CGI-GI).

## **7.3. VARIABLES FARMACOLÓGICAS**

- Se recogieron datos de los medicamentos prescritos a esta población mediante el sistema de prescripción automatizada del sistema informático Abucasis (*Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana*, programa SIA), clasificados como analgésicos de I, II o III escalón de la OMS.
- Registro del uso de fármacos opioides: número, DDEM de acuerdo con *Von Korff et al.* (Von Korff et al., 2008).
- Registro del uso de fármacos adyuvantes: número, dosis diaria y máxima.

## **7.4. VARIABLES ANALÍTICAS**

De forma rutinaria se analizaron en los pacientes de sexo masculino: TT, TL, T-Sal, SHBG, LH, TSH, FSH, proteínas totales, colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), triglicéridos, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), Gamma Glutamil Transferasa (GGT), albúmina, urea, y creatinina.

Tras reunirnos con un grupo de especialistas en endocrinología y análisis clínicos de nuestro centro, al no existir guías clínicas, no se pudo incluir en el análisis en el caso de las mujeres.

## **8. MEDICIÓN DE VARIABLES**

### **8.1. MEDICIÓN DE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS**

Todas las variables sociodemográficas descritas en el apartado 7.1. se recogieron en la visita basal del estudio, llevada a cabo en la UDO.

### **8.2. MEDICIÓN DE VARIABLES DE EFECTIVIDAD**

Los test y cuestionarios para determinar las variables clínicas estaban validados al español y son los habituales en la práctica clínica, fueron los siguientes:

#### **8.2.1. Índice Internacional de Función Eréctil (IIFE)**

Como ya hemos comentado en el apartado 2.1.2., este cuestionario se diseñó para medir el grado de DE. Se desarrolló y validó entre 1996-1997 como un complemento al programa de ensayos clínicos con sildenafil (Rosen et al., 1997, Cappelleri et al., 1999b, Cappelleri et al., 2000). Tras su validación, se ha adoptado como la medida patrón de referencia para evaluar los resultados del tratamiento clínico en DE, sin tener en cuenta el tipo de tratamiento intervencionista o la población de estudio bajo investigación (Jardin et al., 2000). Se ha traducido a múltiples idiomas, entre ellos al español (Zegarra et al., 2011) y ha procurado cumplir las necesidades de las agencias regulatorias en todo el mundo.

Este cuestionario consta de 15 ítems o preguntas en los que se evalúan distintos aspectos de la función sexual. Para cada pregunta existen varias respuestas (rango 0-5), significando el 0 ausencia de actividad sexual o incapacidad para mantener una relación sexual. Los ítems se agrupan en cinco dimensiones o dominios: función eréctil, función orgásmica, satisfacción en la relación sexual, deseo sexual y satisfacción global. El cuestionario tiene una puntuación global que se obtiene sumando las puntuaciones obtenidas en todos sus ítems (Tabla 4).

El IIFE no sólo permite la identificación de la DE, sino también estratificarla en varios grados de acuerdo a las puntuaciones obtenidas en el dominio «función eréctil» (Cappelleri et al., 1999a): ausencia de DE, DE leve, DE moderada y DE severa (Rosen et al., 2002) (Tabla 4).



**Tabla 4:** Puntuación del cuestionario IIFE.

Dominio	Preguntas (número de orden)	Puntuación (puntos)
<b>Función eréctil (IIFE-FE)</b>	1, 2, 3, 4, 5 y 15	1-10 → severa
		11-16 → moderada
		17-25 → leve
		26-30 → sin Disfunción Eréctil (DE)
Satisfacción en la relación sexual	6, 7 y 8	0-15
Función orgásmica	9 y 10	0-10
Deseo sexual	11 y 12	2-10
Satisfacción global	13 y 14	2-10
<b>IIFE</b>	<b>1-15</b>	<b>5-75</b>

### 8.2.2. Índice de Función Sexual Femenina (IFSF)

Esta encuesta fue desarrollada por Rosen y colaboradores (Rosen et al., 2000) y traducida al español por Blümel y colaboradores, (Blümel et al., 2004). Consta de 19 preguntas y se agrupa en seis dominios: deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor; cada pregunta tiene 5 ó 6 opciones, asignándoles una puntuación que va de 0 a 5. La puntuación de cada dominio se multiplica por un factor, el cual es distinto según el dominio al que pertenezca la pregunta, y el resultado final es la suma aritmética de los dominios (Tabla 5). Una puntuación de 0 en un dominio indica no actividad sexual en el último mes. La puntuación total se encuentra entre 2 y 36 puntos, siendo a mayor puntuación mejor sexualidad (Rosen et al., 2000, Blümel et al., 2004). Se utiliza el valor de corte de 19 o menos para identificar a las mujeres con función sexual disminuida (Revicki et al., 2011).

**Tabla 5.** Puntuación del cuestionario IFSF

Dominio	Preguntas	Puntuación	Factor	Mínimo	Máximo
<b>Deseo</b>	1-2	1-5	0.6	1.2	6
<b>Excitación</b>	3-6	0-5	0.3	0	6
<b>Lubricación</b>	7-10	0-5	0.3	0	6
<b>Orgasmo</b>	11-13	0-5	0.4	0	6
<b>Satisfacción</b>	14-16	0-5	0.4	0.8	6
<b>Dolor</b>	17-19	0-5	0.4	0	6
<b>Rango Total</b>				<b>2</b>	<b>36</b>

### **8.2.3. Escala Visual Analógica de Dolor (EVA)**

Esta escala es un evaluador cuantitativo del dolor, fue ideada por *Scott-Huskinson* en 1976 (Scott and Huskinson, 1976). Se compone de un dibujo con una línea continua con los extremos marcados por 2 líneas verticales que indican la experiencia dolorosa. Esta escala se denomina analógica solamente cuando se emplean palabras en sus 2 extremos, tales como “no dolor” y el “máximo dolor imaginable” o “no alivio” y “alivio completo”. Se denomina “gráfica” si se establecen niveles con las palabras de referencia. Al paciente no se le indica que describa su dolor con palabras específicas, sino que es libre de indicarnos, sobre una línea continua, la intensidad de su sensación dolorosa en relación con los extremos de ésta.

Se han ido introduciendo modificaciones con el fin de aumentar su sensibilidad, ya que alrededor de un 9% de los pacientes son incapaces de completarla (Ibáñez and Manzanárez, 2005).

En nuestro estudio hemos usado una EVA graduada, representada por una línea que mide 10 cm en la que aparecen una serie de marcas o gradaciones, aisladas o acompañadas de números o términos descriptivos ordinales. El extremo izquierdo (cero) representa ausencia de dolor y el extremo derecho (diez) representa el peor dolor imaginable.

Se considera dolor leve una EVA  $\leq 3$  cm, dolor moderado una EVA de 4–6 cm, y dolor intenso una EVA  $\geq 7$  cm. El paciente debe trazar sobre esta línea una cruz que indique cuánto dolor tiene. Esta escala ofrece una mayor sensibilidad de medición que las escalas descriptivas. Se reproduce en diferentes modelos en forma de líneas horizontales, verticales y curvas, aunque se prefieren las líneas rectas horizontales acotadas. La recogida de puntuaciones debe ser precisa y exacta, utilizando el mismo tipo de regla graduada y con anotaciones de milímetros. También se utiliza como escala de alivio de dolor. Hay que explicar al paciente el procedimiento antes de realizar la prueba para reducir las respuestas incorrectas (7-11% de respuestas erróneas). Es la escala común a la mayoría de los ensayos clínicos en dolor y con una mayor sensibilidad.

#### **8.2.4. Escala del Cuestionario Europeo de Calidad de Vida de 5 dimensiones (EVA-EuroQoI/EVA-EQ-5D)**

El Cuestionario Europeo de Calidad de Vida de 5 dimensiones (EQ-5D) es un instrumento, de gran aceptación internacional, validado para diferentes contextos culturales, entre ellos el español (Badia et al., 1999). Es un instrumento genérico de medición de la calidad de vida que puede utilizarse tanto en individuos relativamente sanos (población general) como en grupos de pacientes con diferentes patologías. El propio individuo valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones (sistema descriptivo) y luego en una EVA de evaluación más general. Un tercer elemento del EQ-5D es el índice de valores sociales que se obtiene para cada estado de salud generado por el instrumento.

En este trabajo sólo se presenta el valor de la EVA-EQ-5D que está representado por una línea vertical que mide 20 centímetros (cm), milimetrada, que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). En ella, el individuo debe marcar el punto en la línea vertical que mejor refleje la valoración de su estado de salud global en el día de hoy. El uso de esta escala proporciona una puntuación complementaria al sistema descriptivo de la autoevaluación del estado de salud (Herdman et al., 2001).

#### **8.2.5. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)**

La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) fue diseñada por *Zigmond* (Zigmond and Snaith, 1983) como instrumento para la detección de pacientes con trastornos afectivos, en respuesta ante los importantes inconvenientes que instrumentos ampliamente utilizados como el GHQ (*General Health Questionnaire*) presentaban, sobre todo cuando debían ser utilizados en pacientes afectados de trastornos somáticos. Para evitar las posibles puntuaciones altas y engañosas que implica la evaluación de síntomas somáticos cuyo origen se presume psicógeno (Zigmond and Snaith, 1983), al desarrollar la HADS, no incluyeron ningún ítem que hiciera referencia a funciones físicas o síntomas somáticos. Además, a diferencia de otras escalas, este instrumento posee escalas derivadas de la experiencia clínica más que del análisis factorial (Ryde-Brandt, 1990). Fue validado al español por Herrero et al en 2003 (Herrero et al., 2003).

Se trata de un cuestionario autoaplicado en el cual el paciente debe referir cómo se siente en el momento presente incluyendo los 7 días previos. Consta de 14 preguntas que se agrupan en dos subescalas de siete cuestiones cada una. Las dos subescalas son la subescala de ansiedad (HADS-A) y la de depresión (HADS-D), siendo ambos conceptos psicopatológicos de ansiedad y depresión independientes, como ya hemos comentado. HADS-A y HADS-D constan de siete preguntas, cada uno de ellas puntúa de 0 (sin problemas) a 3 (máximo de angustia). Esto resulta en una puntuación total de 0 a 21 para cada subescala (ansiedad y depresión). Según *Zigmond y Snaith* (Zigmond and Snaith, 1983), los pacientes pueden agruparse en subescalas de puntuación de la siguiente manera: no casos: puntuación de 0 a 7; casos dudosos: puntuación de 8 a 10; casos: puntuación de 11 a 21.

Las preguntas pertenecientes a la escala de depresión se refieren casi exclusivamente al estado anhedónico (5 de las 7 preguntas componentes reflejan una incapacidad para experimentar placer), que se considera el rasgo central de la enfermedad depresiva (Andrew et al., 1998). En este estudio fue usado para analizar las diferencias de ansiedad y depresión que presentan los pacientes en la visita basal y final para valorar el estado de salud en dichas visitas.

#### **8.2.6. Cuestionario de Calidad de vida Sexual modificado (mSLQQ)**

Hay estudios que asocian la aparición de DE con un deterioro de la calidad de vida (QoL), incluidos sus aspectos sexuales, tanto de los hombres afectados (Sanchez-Cruz et al., 2003, Guest and Das Gupta, 2002) como de sus parejas (Wagner et al., 2000, Greenstein et al., 2006, Fisher et al., 2005a). Por el contrario, se ha demostrado que el tratamiento exitoso de la DE mejora el funcionamiento sexual de la pareja (Montorsi and Althof, 2004, Fisher et al., 2005b, Goldstein et al., 2005, Rosen et al., 2007, Edwards et al., 2006, Heiman et al., 2007).

Este cuestionario es una herramienta multidimensional diseñada en 2002 para evaluar la calidad de vida sexual en pacientes con DE y sus parejas (Woodward et al., 2002) y traducida al castellano en 2009 (Gutierrez et al., 2009). Consta de 10 preguntas: frecuencia de sexo, duración de sexo, facilidad de inserción, facilidad para conseguir el orgasmo, placer de anticipación, despreocupación

durante el sexo, placer en el orgasmo, placer en general, placer de la pareja. (Fisher et al., 2005b). Cada pregunta se contesta en una puntuación graduada de -4 a +4 puntos. Para su corrección se convierten a una escala de 0 a 8 puntos, luego se divide por 8 y se multiplica por 100 para generar un rango de 0 a 100. Una puntuación media de 50 indica una calidad de vida sexual igual que la visita basal, < 50 indica empeoramiento en la calidad de vida sexual respecto a la visita basal, y > 50 indica mejoría (Woodward et al., 2002).

### **8.2.7. Escala de impresión Global Clínica-Mejoría Global (CGI-GI)**

El CGI fue desarrollado para su uso en ensayos clínicos patrocinados por el *National Institute of Mental Health* (NIMH) en EEUU para proporcionar una evaluación breve e independiente de la opinión del clínico sobre el funcionamiento global del paciente antes y después de iniciar un medicamento en estudio (Guy, 1976). El CGI es ampliamente utilizado y ha sido validado en trastornos psicóticos, de ánimo y ansiedad (Kadouri et al., 2007). Es breve, libre de protección de derechos de autor y muy rápido de completar. El CGI parece tener el perfil requerido para su uso como una medida de resultado clínica adecuada para ensayos clínicos (Leon et al., 1993) y es aplicable a todas las agrupaciones de diagnóstico. En 2008 Berk *et al.* realizaron un estudio de validez de las escalas de “gravedad” y “mejoría” del CGI en la práctica habitual. Los resultados de su estudio sugirieron que reflejan fuertemente el cambio clínico y que el CGI tiene la mayoría de las características necesarias en la evaluación del resultado clínico en la práctica diaria (Berk et al., 2008).

Consta de un ítem tipo *likert* con 8 alternativas o niveles de respuesta, donde se evalúa la percepción global del profesional sanitario a su juicio sobre la mejoría del paciente en ese momento en comparación con el estado al inicio del estudio. Consta de 8 alternativas que van de 0 a 7 puntos, siendo: 0 no evaluado, 1 mucho mejor, 2 moderadamente mejor, 3 levemente mejor, 4 sin cambios, 5 levemente mejor, 6 moderadamente peor y 7 mucho mejor.

### 8.3. MEDICIÓN DE VARIABLES FARMACOLÓGICAS

Las variables farmacológicas que se recogieron y se analizaron fueron las siguientes: 1) fármacos prescritos, 2) dosis, 3) dosis totales de opioides, y 4) adyuvantes (tipo y dosis). Los datos se tomaron del programa SIA, Abucasis (*Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana*).

### 8.4. MEDICIÓN DE VARIABLES ANALÍTICAS

Las muestras de sangre fueron extraídas entre las 08:00 y las 09:30 horas para la medición de: TT, TL, SHBG, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total, triglicéridos, bilirrubina total, ALT, AST, GGT, albúmina, TSH, PRL FSH, LH y PSA. Las muestras de saliva fueron extraídas simultáneamente a las de sangre por la mañana (entre las 08:00 y las 09:30 horas) para la medición de la T-Sal.

#### 8.4.1. Análisis de hormonas en sangre

La TT se midió por inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA, UniCell DXI 800, *Access testosterone Beckman Coulter*); imprecisión total, <10% a una concentración entre 2 y 10 ng/mL; límite inferior de sensibilidad, 1 ng/mL. *Vermeulen et al.* demostraron en 1999, que el cálculo de la TL, basándose en la ley de acción de masas, tiene una correlación casi exacta con el *gold estándar*. La TL se calculó mediante la determinación de la TT, SHBG (nmol/L) (CLIA, UniCell DXI 800, *Access testosterone Beckman Coulter*) y la albúmina [nefelometría cinética, sistemas inmunoquímico IMMAGE (Beckman Coulter)], a partir de la ecuación descrita por *Vermeulen et al.* (*Vermeulen et al.*, 1999):

Donde:

$$TL = \frac{[T] - (N \times [TL])}{Kt \{SHBG - [T] + N [TL]\}}$$

TL: moles/L. T= concentración de testosterona total expresada en moles/L (ng/dL x 34,67= pmol/L). Kt=  $1 \times 10^9$  L/mol, es la constante de asociación de testosterona a SHBG.  $N = K_a \times C_a + 1$ , donde:  $K_a = 3.6 \times 10^4$  L/mol, es la constante de afinidad de la testosterona por la albúmina.  $C_a$  (g/L) es la concentración de albúmina. La Testosterona Biodisponible (Bio-T) calculada se obtiene con la fórmula siguiente: Bio-T (mol/L) = TL (mol/L) + TL unida a albúmina (mol/L), donde T unida a la albúmina =  $K_a \times C_a \times TL$ .

La *International Society for the study of the Aging Male* creó una página web (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>) donde se puede calcular, de forma rápida, la TL calculada y biodisponible, conociendo los valores de TT, SHBG y albúmina (Campusano et al., 2006).

#### **8.4.2. Análisis de hormonas en saliva**

La toma de muestra se realizó usando el sistema de *Salivette*®. Los salivettes se centrifugaron a 570 x g durante 2 minutos, se eluyeron y posteriormente se congelaron a -20°C hasta su procesamiento. Para minimizar los errores de análisis previos, se descartó la saliva contaminada con sangre. Se prohibió el uso de colutorios previos el día de la toma de muestra.

La T-Sal se midió mediante radioinmunoensayo (RIA) de la misma manera que para la cuantificación de TT en suero (*Coat-A-Count*, Siemens). Con el objetivo de aumentar la sensibilidad, el tiempo de incubación se prolongó durante la noche, el volumen de reacción se aumentó, y la curva de calibración se adaptó después de diluciones sucesivas de baja concentración del calibrador, logrando una sensibilidad analítica de 34 pg/mL.

### **9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o porcentaje, a menos que se especifique lo contrario, y casi todas las variables siguieron una distribución normal. La prueba de normalidad de *Shapiro-Wilks* se realizó previamente para elegir la prueba paramétrica o no paramétrica en las comparaciones. Para evaluar las variaciones en los parámetros del estudio entre dos grupos se utilizó el test t de Student de dos colas no apareado o el test *U de Mann-Whitney* para muestras independientes, o la  $\chi^2$  o *Fisher* para variables categóricas. Las correlaciones se analizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS versión 21 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY EE.UU.). Se consideraron los valores de  $p \leq 0,05$  para indicar la significación para todos los parámetros.









## RESULTADOS

A continuación se describen los resultados por objetivo y artículo que lo incluye. Los dos estudios (OPIPAIN y OPIG) han dado lugar a 3 publicaciones indexadas, las cuales se incluyen en esta tesis por compendio de publicaciones.

Como hemos comentado los EA fueron referidos por los pacientes en la consulta ambulatoria de la UDO-HGUA. Tras estudiarlos y, en caso de que proceda, dichos EA se notifican al Sistema Español de Farmacovigilancia. Esta tesis se centra los pacientes con DCNO que además presenten DE o TDSH y son derivados según rutina clínica.

El primer estudio, realizado en hombres y mujeres con DCNO y DS, dio lugar a los resultados que se presentan en el **primer artículo** (revista *Journal of Sexual Medicine*). En el caso de los hombres, éstos completaron el cuestionario IIFE, y aquellos que cumplieron los criterios de DE fueron incluidos en el programa de derivación a la Unidad de Andrología. En el caso de las mujeres, estas fueron entrevistadas y completaron el cuestionario IFSF para confirmar la presencia de TSHD, los resultados se presentan en el primer artículo de esta tesis. Fueron derivadas por rutina a centros de salud sexual de referencia para su evaluación por un especialista al no contar en el hospital con una consulta especializada en este campo. En esta tesis no se ha registrado el seguimiento por dicho especialista.

Estos pacientes fueron seguidos durante 6 meses, y los resultados de efectividad clínica de la derivación a la Unidad de Andrología se presentan en el **segundo artículo** (*Medicina Clínica*). Todos los hombres fueron estudiados para medir sus niveles de testosterona en sangre y saliva, y detectar un posible caso de OPIAD. Los resultados de este estudio se han presentando en el **tercer artículo** de la tesis publicado en la revista *Aging Male*.

También quisimos analizar si el registro sistemático de los EA relacionados con la esfera sexual en hombres y mujeres con DCNO que están siendo tratados con opioides a largo plazo, mejora su diagnóstico, tratamiento y su calidad de vida, tanto en hombres como en mujeres. Los resultados están publicados en el primer artículo.



## 1. ARTÍCULO 1

**Ajo R, Segura A, Inda MM, Planelles B, Martínez L, Ferrández G, Sánchez-Barbié A, Margarit, C, Peiró AM.** Opioids increase sexual dysfunction in patients with non-cancer pain. *J Sex Med.* 2016;13(9):1377-86. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.07.003. PMID: 27555508. Factor de impacto (5 años): 2,884. Q2.

### 1.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la presencia de DS en pacientes con DCNO en tratamiento con fármacos opioides a largo plazo.

La prevalencia de pacientes que refirieron DS fue del 33% (248/750, 35% de la muestra de género masculino). De ellos, el 85% (210 pacientes, género de la muestra hombres 45%) completaron rutinariamente los cuestionarios IFSF o IIFE en la Unidad de Dolor. No se recogieron los datos de un 18% de los pacientes debido a varias razones (como negación a participar en el estudio, problemas de lectura, falta de comprensión de los cuestionarios, o similar).

Un total de 120 hombres fueron incluidos en el estudio: 94 casos y 26 controles. De los 94 que reportaron DS, 72 pacientes (77%) completaron el cuestionario validado IIFE confirmando su DS mediante el dominio de la FE (IIFE-FE  $9,3 \pm 7$  puntos), siendo leve el 21%, moderado el 10% y grave el 69% de los pacientes. El IIFE-FE presenta un alto grado de sensibilidad y especificidad de acuerdo con los resultados previamente publicados (Rosen et al., 2002, Rosen et al., 1997, Cappelleri and Rosen, 1999).

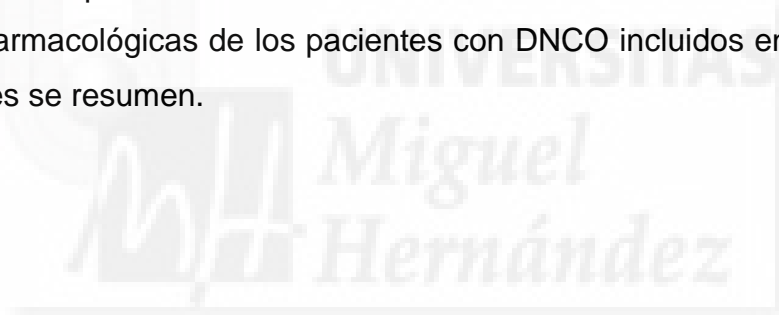
Se incluyeron un total de 143 mujeres, de las cuales 116 fueron casos y 27 controles. De las 116 mujeres que reportaron DS, se confirmó mediante el cuestionario validado IFSF que padecían TDSH (media de la muestra  $8,3 \pm 6,6$  puntos). Las mujeres que reportaron DS presentaron puntuaciones significativamente menores en el IFSF que las mujeres del grupo control ( $8,3 \pm 6,6$  vs.  $22,6 \pm 8,3$  puntos, respectivamente;  $p=0,000$ ; ver tabla 2 del artículo *J Sex Med* del Anexo I). La sensibilidad fue del 77% y la especificidad del 88%, de acuerdo con resultados publicados (Gerstenberger et al., 2010).

## 1.2. OBJETIVO SECUNDARIO N° 1

Describir nuestra población con DCNO y DS en la UDO del HGUA, analizando la influencia de otros factores implicados demográficos, clínicos y farmacológicos, tanto en hombres como en mujeres.

De 750 pacientes con CNP el 33% registraron DS basándose en su notificación espontánea en la UDO. Los hombres presentaron DS significativamente más frecuentemente que las mujeres (33% vs 25%, respectivamente,  $p < 0,05$ ), aunque reportaron tener pareja regular (84% vs 70%,  $p = 0,03$ ) y una vida sexualmente activa (69% vs. 34%, respectivamente,  $p = 0,00$ ) significativamente más a menudo. Los resultados del IFSF fueron significativamente influenciados por la actividad sexual en la lubricación y la excitación. Las puntuaciones del IIFE fueron significativamente determinadas por la edad en el dominio de satisfacción con la relación sexual y en la satisfacción general.

En la Tabla 6 se presentan los resultados de las variables sociodemográficas, clínicas, y farmacológicas de los pacientes con DNCO incluidos en el estudio y sus controles se resumen.



**Tabla 6:** Datos sociodemográficos, clínicos, y tratamiento farmacológico de pacientes con DCNO y DS incluidos en el estudio.

	Mujeres			Hombres			p-valor
	Control (n=27)	DS (n=116)	p-valor	Control (n=26)	DS (n=94)	p-valor	
Edad (años)	52±14	59±12	<b>0,01</b>	56±15	59±12	0.19	0.87
Fumadores (%)	33	19	0,12	35	30	0.63	0.07
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,3±7.8	29,7±8,5	0,20	27.7±5.0	29.8±5.2	0.09	0.51
Comorbilidades, %	78	86	0,37	81	86	0.55	0.20
• Dislipemia	33	53	0,12	42	56	0.27	0.68
• Hipertensión	26	44	0,16	46	40	0.33	0.67
• Obesidad (IMC>30)	33	37	0,78	32	46	0.27	0.22
• Diabetes	17	21	0,46	31	22	0.44	0.87
Empleo, %							
• Activo/baja temporal	29,2	26,7	0,81	21,4	7,2	<b>0,03</b>	<b>0,00</b>
• Desempleado	8,3	11,4	0,74	7,1	14,5	0,52	0,64
• Ama/o de casa	25	20	0,60	0	0	1,00	<b>0,00</b>
• Jubilado/baja permanente	37,5	41,9	0,67	71,4	78,3	0,60	<b>0,00</b>
EVA (cm, 0-10)	5,3±2,8	6,2±2,7	0,09	6,4±2,6	5,6±2,5	0,22	0,05
EVA-EQ-5D (0-100)	48±23	44±22	0,65	40±29	51±23	0,09	0,12
IFSF/ IIFE-FE, puntos	22,5±8,3	8,3±6,6	<b>0,00</b>	nd	9,3±7,0	nd	nd
Estado civil (%)							
• Casado	75	62%	0,27	50%	71	0,06	0,27
• Pareja estable	92	69,5%	<b>0,01</b>	61,5%	84	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>
• Sexualmente activo	88,9	33,6	<b>0,00</b>	61,5%	68,6	0,64	<b>0,00</b>
Dosis diaria total de opioides (mg/día)	40 (0-82,5)	60 (30-100,6)	<b>0,03</b>	103,9 (58,8-120)	70 (43,1-170)	0,58	<b>0,02</b>
Analgésicos (%)							
• Tramadol	37	36,2	1,00	46,2	37,4	0,50	0,88
• Fentanilo	11,1	22,4	0,29	19,2	28,6	0,45	0,34
• Oxycodona/naloxona	7,4	28,4	<b>0,02</b>	30,8	31,9	1,00	0,65
• Tapentadol	18,5	17,2	1,00	26,9	24,2	0,80	0,23
• Buprenorfina	11,1	9,5	0,73	19,2	5,5	<b>0,04</b>	0,17
Adyuvantes (%)	93	78	0,11	77	87	0,22	0,11
• Anticonvulsiantes	70	62	0,51	65	70	0,92	0,24
• Antidepresivos	48	34	0,19	31	41	0,33	0,32
• Ansiolíticos	18	22	0,80	19	23	0,65	0,87

Los datos cuantitativos se representan como media ± desviación estándar cuando se distribuyeron normalmente o como mediana (IQR) cuando no se pudo asumir normalidad. p-valor: entre DS y control; p-valor: entre DS en mujeres y hombres. nd: no determinado. Las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) están en negrita.

### 1.2.1. Mujeres

Las pacientes con TDSH tenían una edad media de  $59 \pm 12$  años, EVA media  $6,2 \pm 2,7$  cm, IFSF  $8,3 \pm 6,6$  puntos, y el 34 % son sexualmente activas. La intensidad de dolor fue más severa en controles que en casos (leve 18% vs. 24%; moderada 22% vs. 24%, grave 52% vs. 60%, respectivamente). También las comorbilidades, DLP 33% vs. 37%, HTA 26% vs. 44%, obesidad ( $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$ ) 33% vs. 37%, DM 17% vs. 21% (tabla 6).

Las mujeres con DS presentando además hipertensión y/o DM tuvieron puntuaciones significativamente más bajas de IFSF ( $p < 0,017$  y  $p < 0,015$ , respectivamente, ver Tabla 1 suplementaria del artículo *J Sex Med* del Anexo I). El 81,5% de las pacientes eran menopáusicas.

Comparamos los resultados del cuestionario IFSF-total estratificados por grupo de edad y actividad sexual, en el grupo de mujeres con DS (ver Tabla 3 y la Figura 1 del artículo *J Sex Med* del Anexo I). Los resultados mostraron que las puntuaciones del IFSF-total está influenciado significativamente por la actividad sexual ( $p < 0,001$ ) pero no por la edad ( $p > 0,5$ ), aunque las mujeres jóvenes presentan puntuaciones mayores para la mayoría de los dominios del IFSF y también en el IFSF-total.

La edad mostró influencias significativas en la lubricación ( $p < 0,05$ ), la excitación ( $p < 0,05$ ), el orgasmo ( $p < 0,027$ ) y la satisfacción ( $p < 0,025$ ) en las mujeres sexualmente activas y no activas.

### 1.2.2. Hombres

Los pacientes con DE tenían una edad media de  $59 \pm 12$  años, EVA media  $5,6 \pm 2,5$  cm, IIFE  $51 \pm 23$  puntos, y el 68 % son sexualmente activos. La intensidad de dolor fue mayormente grave a moderada en controles que en casos (5% vs. 6% sin dolor, 10% vs. 15% leve, 33% vs. 40% moderado, y 52% vs. 39% grave). También las comorbilidades, DLP 42% vs. 56%, HTA 46% vs. 40%, obesidad ( $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$ ) 32% vs. 36%, DM 31% vs. 22%. Los hombres con DE e HTA tiene menor puntuación en el cuestionario IIFE-FE ( $p = 0,025$ ).



### **1.3. OBJETIVO SECUNDARIO N°2**

Analizar si el registro sistemático de los EA relacionados con la esfera sexual, en pacientes con DCNO que están siendo tratados con opioides a largo plazo, mejora su diagnóstico, tratamiento y su calidad de vida, tanto en hombres como en mujeres.

#### **1.3.1. Mujeres**

Como ya hemos comentado, se incluyeron un total de 143 mujeres, de las cuales 116 fueron casos y 27 controles. De las 116 mujeres que reportaron DS, se confirmó mediante el cuestionario validado IFSF que padecían TDSH (media de la muestra  $8,3 \pm 6,6$  puntos). Las mujeres que reportaron DS presentaron puntuaciones significativamente menores en el IFSF que las mujeres del grupo control ( $8,3 \pm 6,6$  vs.  $22,6 \pm 8,3$  puntos, respectivamente;  $p=0,000$ ; tabla 2 del artículo *J Sex Med* del Anexo I). Al no disponer de Unidad Especializada en nuestro centro, el seguimiento resultó complicado. Nos planteamos en un futuro próximo realizar un estudio retrospectivo de nuestros pacientes para conseguir este objetivo.

#### **1.3.2. Hombres**

Un total de 120 hombres fueron incluidos en el estudio: 94 casos y 26 controles. De los 94 que reportaron DS, 72 pacientes (77%) completaron el cuestionario validado IIFE confirmando su DS mediante el dominio de la FE (IIFE-FE  $9,3 \pm 7$  puntos), siendo leve el 21%, moderado el 10% y grave el 69% de los pacientes. El IIFE-FE presenta un alto grado de sensibilidad y especificidad de acuerdo con los resultados previamente publicados (Rosen et al., 2002, Rosen et al., 1997, Cappelleri and Rosen, 1999).

Encontramos que el 19% de los pacientes padecen deficiencia de andrógenos inducida por opioides (OPIAD), caracterizada por una baja concentración de testosterona ( $<3$  ng/mL). Como era de esperar, los hombres con OPIAD presentaron puntuaciones significativamente menores valores en el dominio IIFE-FE ( $p=0,002$ ).

Los hombres tratados con tapentadol u oxycodona/naloxona presentaron menor puntuación en el IIFE-FE que los pacientes que tomaron otros opioides ( $p=0,034$  vs.  $p=0,015$ , respectivamente).

Encontramos una relación estadísticamente significativa entre el IIFE-total y el dominio de FE con la edad y la actividad sexual ( $p < 0,05$ ). Las puntuaciones fueron significativamente más altas en hombres sexualmente activos (69%,  $56,3 \pm 11,9$  años,  $EVA=6,1 \pm 2,4$  cm,  $EVA-EQ-5D=49 \pm 24$  cm) que en hombres sexualmente inactivos (31%,  $61,9 \pm 12,6$  años,  $EVA=5,8 \pm 2,1$  cm,  $EVA-EQ-5D=44 \pm 20$  cm). Además, las puntuaciones de satisfacción con la relación sexual ( $p=0,030$ ) y la satisfacción general ( $p=0,039$ ) fueron significativamente mayores en los pacientes más jóvenes que eran sexualmente activos. En los hombres que no eran sexualmente activos, la edad no influyó en sus puntuaciones.



## 2. ARTÍCULO 2

**Ajo R, Segura A, Inda MM, Margarit C, Ballester P, Martínez E, Ferrández G, Sánchez-Barbie Á, Peiró AM.** Disfunción eréctil en pacientes con dolor crónico tratados con opioides. *Med Clin (Barc)*. 2017 Feb 21. pii: S0025-7753(17)30044-1. doi: 10.1016/j.medcli.2016.12.038. PMID: 28236471. Factor de Impacto (5 años): 1,444. Q4.

En el artículo 1 ya hemos comentado los resultados sobre la presencia de DS en pacientes con DCNO en tratamiento con fármacos opioides a largo plazo. Es decir, hemos descrito las características de los 94 pacientes con DE en la visita basal, pero la muestra final incluye 55 pacientes.

### 2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la efectividad de un programa de diagnóstico de DE y derivación temprana a la Unidad de Andrología, en el caso de los hombres.

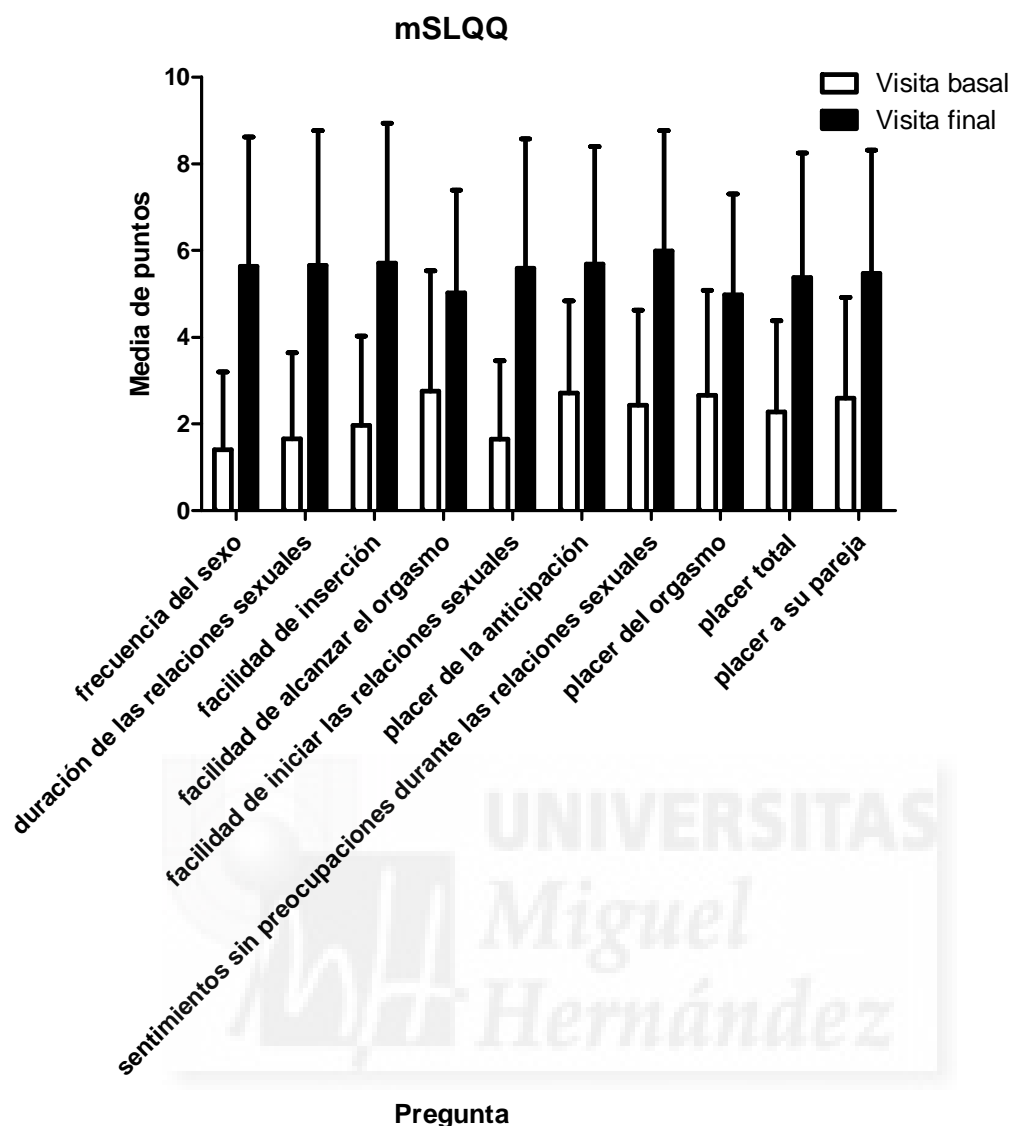
La duración media del dolor en tratamiento crónico con opioides fue de 5 años y 6 meses, la DDEM media fue de  $107,1 \pm 107,9$  mg/día, con una intensidad de dolor y calidad de vida moderada (EVA basal  $5,8 \pm 2,6$  cm y EVA-EQ-5D  $48,5 \pm 25,7$  mm). La mayor parte de ellos (84,3%) recibía medicación adyuvante, mayoritariamente anticonvulsivantes (63,9%), antidepresivos (38,9%) y/o ansiolíticos (23,5%) (ver Tabla 1 del artículo *Med Clin* del Anexo I).

Los pacientes fueron remitidos al programa de derivación temprana a la Unidad de Andrología donde fueron tratados con iPDE5 (48,5%) y/o con testosterona en gel (81,8%). A lo largo de las visitas del estudio se perdió a un total de 50 pacientes (48%) por diversos motivos: por pérdidas de seguimiento (28,5%, n=30), por enfermedades concomitantes (7%, n=9), retirada del consentimiento por parte del paciente (7%, n=9) o exitus (2%, n=2) (tabla 7).

**Tabla 7.** Comparación de los resultados obtenidos en la visita basal y en la visita final a los 6 meses de tratamiento andrológico.

	Visita basal	Visita final	p-valor
EVA (cm, 0-10)	5,8±2,6	5,5±2,6	0,501
EVA-EQ-5D (mm, 0-100)	48,5±25,7	44,4±25,0	0,257
HADS Ansiedad (0-21 puntos)	9,1±5,3	7,4±4,3	<b>0,048</b>
• Negativo (%)	40,6	55,7	
• Dudoso (%)	20,3	18,0	
• Positivo (%)	39,1	26,2	
HADS Depresión (0-21 puntos)	8,0±5,0	6,5±4,2	0,072
• Negativo (%)	44,9	55,7	
• Dudoso (%)	23,2	23,0	
• Positivo (%)	31,9	21,3	
mSLQQ (0-100 puntos)	22,3±15,9	55,5±25,7	<b>0,000</b>
IIFE (1-75 puntos)	29,2±16,8	46,8±20,5	<b>0,000</b>
IIFE-FE (1-30 puntos)	10,6±8,5	19,0±9,8	<b>0,000</b>
• Normal (%)	7	38	
• Leve (%)	20,5	28	
• Moderada (%)	9	10	
• Severa (%)	64	24	
Testosterona total (rango 3-10 ng/mL)	3,4±1,6	4,6±2,3	0,126
Testosterona libre (rango 5,5-70,8 ng/mL)	28,2±13,9	33,7±23,2	0,651

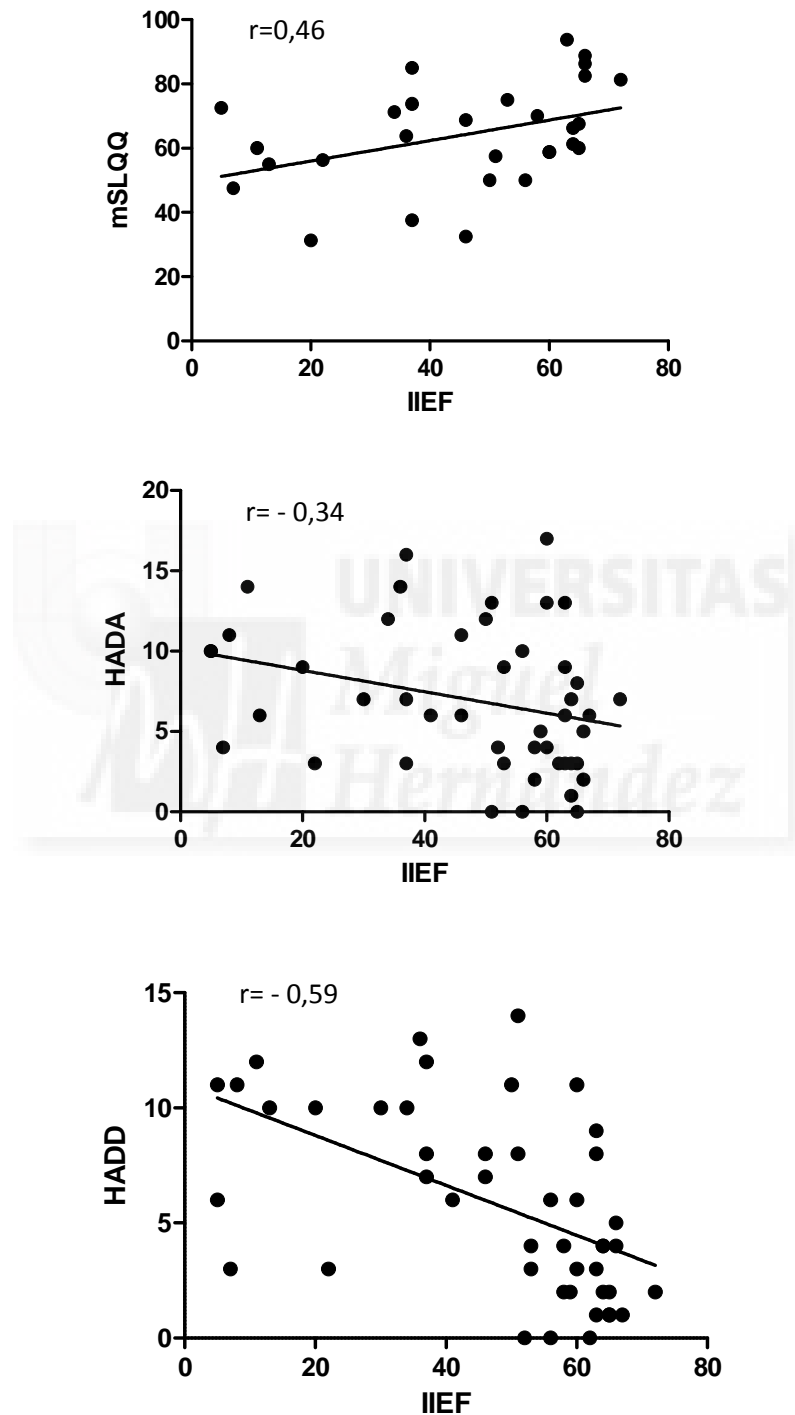
Estos 55 pacientes mejoraron significativamente de su DE un 31%, y no presentaron DE al final del estudio un 38%. De hecho, sólo persistía en un grado DE severa en el 24%, moderada 10%, leve 28%, cifras significativamente inferiores frente a los valores basales ( $p=0,000$ ). El resto de los dominios del cuestionario IIEF mejoró a los 6 meses de tratamiento entre un 56,5-80,4%: función orgásmica  $4,52\pm 3,98$  vs.  $7,59 \pm 3,76$ , dominio de deseo sexual  $4,43 \pm 2,23$  vs.  $6,15 \pm 2,13$ , la satisfacción con la relación sexual  $3,61 \pm 3,18$  vs.  $8,02 \pm 3,78$  y la satisfacción global fue  $4,63 \pm 2,14$  vs.  $6,72 \pm 2,11$  puntos. La Figura 10 muestra también una mejoría significativa de la calidad de vida sexual en todos sus dominios (mSLQQ  $55,5 \pm 25,7$  puntos,  $p=0,000$ ). Dicha mejoría de la función sexual se hizo de modo independiente a los niveles de la TT y TL, que no se modificaron significativamente en la visita final frente a la basal, aunque tendieron a ser mayores en la visita final ( $4,6 \pm 2,3$  ng/mL y  $33,7 \pm 23,2$  ng/mL, respectivamente,  $p=0,126$ ). Los pacientes refirieron estar mucho mejor (29,8%), moderadamente mejor (16,3%), levemente mejor (19,3%) y sin cambios (17,5%) del final de la muestra que acabó el estudio.



**Figura 10:** Evaluación de la calidad de vida sexual de los pacientes en la visita basal y final (mes 6).

Los resultados de la regresión logística donde se analiza la variable dependiente “respondedor” según la puntuación de mejora del test CGI, los pacientes con más puntuación mayor de calidad de vida sexual en esta variable tienen más probabilidades responder al tratamiento para la DS [Odds Ratio (OR)=1,191, Intervalo de Confianza (IC) 95%= 1,073-1,434, p=0,0351] así como los que presentan una mayor puntuación en el cuestionario IIFE (OR= 1,086, IC95%= 1,021 - 1,188, p=0,021). Asimismo, los pacientes tratados sólo con testosterona presentaron niveles más altos en la puntuación IIFE (puntuación total, p=0,049) y subescala IIFE-FE (p=0,018), que los pacientes tratados con iPDE5 aislado o su combinación con testosterona.

La Figura 11 muestra como a medida que la función sexual mejora, existe una correlación positiva moderada con una mejora de la calidad de vida sexual ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ) de la ansiedad ( $r=-0,34$ ,  $p=0,048$ ) y fuerte con la depresión ( $r=-0,59$ ,  $p=0,05$ ). No hubo cambios en su nivel de dolor ni en su calidad de vida.



**Figura 11:** Correlación de la calidad de la vida sexual (mSLQQ), ansiedad (HAD-A) y depresión (HAD-D) de los pacientes en función de su DS a los 6 meses del tratamiento andrológico

### 3. ARTÍCULO 3

Ajo R, Segura A, Mira L, Inda MM, Alfayate R, Sánchez-Barbie A, Margarit, C, Peiró AM. The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid associated androgen deficiency (OPIAD). *Aging Male*. 2017 Mar;20(1):1-8. doi: 10.1080/13685538.2016.1185408. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27750480. Factor de impacto (5 años): 1,637. Q3.

#### 3.1. OBJETIVO SECUNDARIO Nº 3

Evaluar la detección precoz de hipogonadismo con análisis de testosterona en saliva y su correlación con la determinación en sangre, en hombres.

Se desarrolló un estudio de transversal prospectivo durante dos años consecutivos en la UDO del HGUA, incluyendo 249 pacientes de sexo masculino, ambulatorios con DCNO en tratamiento crónico con opioides que informaron de manera espontánea DE, junto con 26 pacientes control con las mismas características y área geográfica pero sin referir espontáneamente DE. Dichos pacientes fueron derivados a la Unidad de Andrología para estudio de su DE y seguimiento, el cual incluyó el análisis de los niveles de testosterona en sangre y la cuantificación de testosterona en saliva.

De los 94 pacientes que se incluyeron en el estudio OPIPAIN, un 19% presentaron OPIAD.

El análisis de la EVA, la media de la EVA-EQ-5D, HADS-A, HADS-D, IIFE y IIFE-FE de los casos de DE y controles se presentan en la Tabla 2 del artículo *Aging Male* del Anexo I. Los valores de los cuestionarios IIFE y IIFE-FE fueron significativamente inferiores en los pacientes con DE (IIFE=28.5 puntos, IIFE-FE=8 puntos) que en los controles (IIFE=60 puntos, IIFE-FE=28 puntos), y especialmente en los pacientes que presentaron OPIAD (IIFE=11 puntos, IIFE-FE=3) ( $p<0,05$ ).

Además, se analizaron las correlaciones entre los niveles de testosterona y la HADS-ansiedad y resultados del cuestionario IIFE/IIFE-FE en controles y en pacientes con DE (Tabla suplementaria 2 y 3, respectivamente del artículo *Aging Male* del Anexo I). Observamos una correlación significativa ( $p < 0,05$ ) entre la T-Sal y TT ( $r = 0,234$ ,  $p=0,039$ ), Bio-T ( $r=0,241$ ,  $p=0,039$ ), IIFE

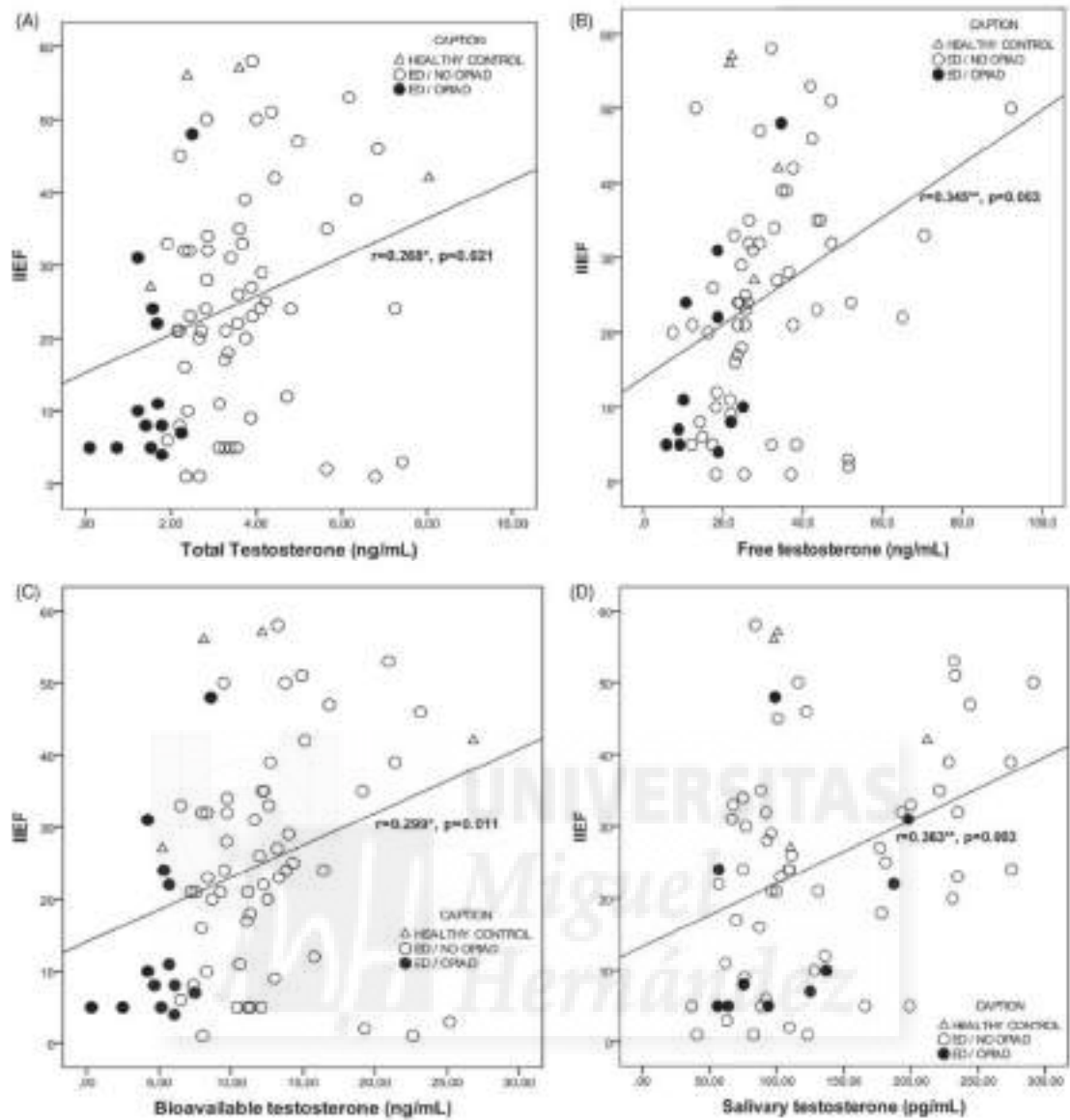
( $r=0,363$ ,  $p=0,003$ ), y HADS-ansiedad ( $r=-0,414$ ,  $p=0,012$ ). Además, se encontró una correlación positiva entre la TT y el IIFE ( $r=0,268$ ,  $p=0,021$ ) (Figura 12), HADS-ansiedad ( $r=0,370$ ,  $p=0,017$ ), y HADS-depresión ( $r=0,337$ ,  $p=0,033$ ); y entre Bio-T y TL ( $r=0,501$ ,  $p=0,000$ ), IIFE ( $r=0,299$ ,  $p=0,011$ ) (Figura 12), y HADS-ansiedad ( $r=0,357$ ,  $p=0,026$ ).

Los resultados del análisis de sangre y los niveles de T-Sal se muestran en la tabla 3 del artículo *Aging Male* del Anexo I. Los niveles de TT, TL, SHBG y T-Sal son menores en los pacientes que presentan OPIAD. Además, los niveles en sangre de TT y TL en los pacientes con OPIAD no sólo fueron significativamente más bajos ( $p<0.01$ ), sino que incluso fue hasta dos veces menor que en los pacientes control o los pacientes con DE sin OPIAD.

Se analizaron los valores hormonales según el grado de DE (grave, moderado, y leve) y los resultados se muestran en la tabla 4 del artículo *Aging Male* del Anexo I. Los valores de TT, TL, Bio-T y T-Sal fueron significativamente inferiores en los pacientes con DE severa.







**Figura 12:** Correlación del IIFE con TT (A), TL (B), Bio-T (C), y en saliva (D). Cada punto corresponde a los diferentes sujetos. \*La correlación es significativa ( $p \leq 0,05$ ). \*\*La correlación es muy significativa ( $p \leq 0,01$ ).





## **DISCUSIÓN**



## **DISCUSIÓN**

### **1. PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN SEXUAL EN PACIENTES CON DCNO**

El dolor es un problema de salud global que durante décadas ha sido infravalorado, que deteriora la calidad de vida de las personas que lo padecen. Sólo en España, se calcula que más de un 20% de la población adulta sufre algún tipo de DC, sin embargo pese a contar con unas 180 unidades especializadas, sólo un 2-8% son atendidos en ellas. Es por ello que clásicamente, su control se basa en el uso de AINE y fármacos opioides que, a pesar de haber demostrado un favorable perfil de riesgo/eficacia y coste/eficacia en el dolor moderado-intenso, siguen teniendo un uso muy limitado, sobre el 2%, encontrándonos en entre los países europeos que utilizan menos opioides.

En el estudio *CHANGE PAIN* sobre la prevalencia del DCNO en España se calculó que población estudiada presentó dolor leve (EVA de 1 a 3) el 15%, moderado (EVA de 4 a 6) 45% e intenso (EVA  $\geq 7$ ) 37% (Perez et al., 2013). En nuestro estudio los resultados obtenidos en los hombres se aproximan a los resultados de dicho estudio, siendo el dolor leve 15%, moderado 40% e intenso 39%. Pero las mujeres presentaron dolor leve 24%, moderado 24%, e intenso 60%, como era de esperar según la bibliografía publicada (Breivik et al., 2006).

En el caso de los hombres, la duración media del dolor en tratamiento crónico con opioides fue de 5 años y 6 meses, la DDEM media fue de  $107,1 \pm 107,9$  mg/día, con una intensidad de dolor y calidad de vida moderada (EVA basal  $5,8 \pm 2,6$  cm y EVA-EQ-5D  $48,5 \pm 25,7$  mm). La mayor parte de ellos (84,3%) recibía medicación adyuvante, mayoritariamente anticonvulsivantes (63,9%), antidepresivos (38,9%) y/o ansiolíticos (23,5%).

### **2. PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN ERÉCTIL**

El Estudio Epidemiológico de Disfunción Eréctil Masculina (EDEM) realizado en nuestro país con una estricta metodología, puso de manifiesto que el 12,1% de los varones sufren algún grado de DE (leve en el 5,2%, moderado en el 5% y severa en el 1,9%) siendo más frecuente en edades avanzadas (3,9% entre 25-39 años, 6,4% entre 40-49 años, 15,6% entre 50-59 años, 32,3% entre 60-

70 años). Ello comporta que aproximadamente unos 2.000.000 de hombres en España se hallan afectados por este problema de salud. (Martin-Morales et al., 2001).

Los datos de prevalencia de nuestra línea de trabajo activa en nuestro grupo basada en la notificación de DS por parte del paciente en la UDO, indican que la presencia de DS es significativamente mayor en hombres que en mujeres (33% vs. 25%, respectivamente,  $p < 0,05$ ), a pesar de tener pareja estable más frecuentemente (84% vs. 70%,  $p = 0,03$ ) y una vida sexual más activa (69% vs. 34%, respectivamente,  $p = 0,00$ ) (Ajo et al., 2016). La prevalencia específica del 27,6% de DE hallado en nuestra población es mayor que la observada en la población española analizada en el estudio EDEM (Epidemiología de la DE Masculina, muestra de 2.476, rango edad 25 y 70 años) donde se refiere un 19% de DS (16% leve, 2% moderada y 1% severa) (Martin-Morales et al., 2001). Estas diferencias probablemente se deban a que la población con DC y en tratamiento crónico con opioides, es más vulnerable a esta patología por su edad, su condición dolorosa, las comorbilidades que se presentan y su tratamiento farmacológico habitual. En nuestro estudio, la edad y el sexo fueron predictores significativos de DS en la población sexualmente activa (34% de los hombres versus 69% de las mujeres,  $p = 0,00$ ).

### **3. PREVALENCIA DE TDSH**

En la revisión sobre el TDSH recientemente publicada por Parish et al. se concluyó que el TDSH está presente en el 8,9% de las mujeres de 18 a 44 años, el 12,3% de 45 a 64 años y el 7,4% de más de 65. Aunque el deseo sexual bajo aumenta con la edad, disminuye la angustia; Por lo que la prevalencia de TDSH permanece relativamente constante a lo largo de la edad. El TDSH se asocia con menor calidad de vida relacionada con la salud, menor felicidad general y satisfacción con los compañeros, y estados emocionales negativos más frecuentes (Parish and Hahn, 2016).

En nuestro estudio, fueron incluidas 143 mujeres, de las cuales 116 reportaron padecer DS espontáneamente, y 27 mujeres fueron incluidas como controles. La edad media de los casos fue de  $59 \pm 12$  años, lo que según el estudio de Parish nos haría esperar que la prevalencia fuera de un 12,3 % cuando nuestra prevalencia de TDSH fue de 25%. A diferencia de la revisión realizada por

Parish, en nuestro estudio no obtuvimos resultados significativos que relacionaran el IFSF con la ansiedad, ni con la depresión, DDEM, la calidad de vida medida mediante la EVA-EQ-5D.

#### **4.PREVALENCIA DE OPIAD**

El aumento del uso médico de opioides debe asociar un control a largo plazo de sus EA. Dentro de ellas, esta tesis doctoral se ha centrado en las que afectan al sistema endocrino, como las potenciales consecuencias del hipogonadismo incluyen la disminución de la actividad y del deseo sexual, y deterioro de la función eréctil. Los datos preliminares de nuestro estudio orientan a que el registro sistemático de los EA referidos por los pacientes, en relación a la esfera andrológica, mejora su estado de salud al facilitar su identificación y tratamiento. Este estudio pretende ser la base para establecer la efectividad de la derivación a la Unidad de Andrología. En este estudio se ha realizado en hombres, para en una fase posterior se pretende establecer un protocolo de derivación a las Unidades de Salud Sexual y Reproductivas de referencia de también a las mujeres con TDSH (Estudio TDSHDOL). Tampoco hemos podido estudiar las variables analíticas de las mujeres con DCNO en nuestra UDO, pero se pretende analizar los niveles hormonales en sangre y saliva de las pacientes ambulatorias de la UDO, y establecer un protocolo de derivación de mujeres a Unidades de Salud Sexual y Reproductivas de referencia (Estudio TDSHDOL).

Se ha demostrado que la terapia del dolor, y particularmente la terapia con opioides, afecta los niveles plasmáticos de testosterona. Por lo tanto, la administración crónica de analgésicos, como los opioides, requiere que el médico sea consciente de las consecuencias que pueden desarrollar debido al deterioro a largo plazo de la testosterona y los medios disponibles para restaurar y mantener los niveles fisiológicos de testosterona.

#### **5.VALOR DIAGNÓSTICO DE LA TESTOSTERONA EN SALIVA EN HOMBRES**

El hipogonadismo es un potencial EA asociado al tratamiento continuo con analgésicos opioides que está infradiagnosticado y puede ser tratado con terapia de reemplazamiento hormonal. Podría ser lógico que cualquier agente

que reduzca la testosterona sérica o inhiba la acción periférica de ésta o de la DHT, ejerciese un efecto negativo sobre la erección (Rajagopal et al., 2003). Sin embargo, existe cierta controversia en esta relación. Nuestro estudio muestra que de todos los varones con DCNO y DE, sólo el 19% de ellos presentó OPIAD, al igual que el estudio publicado por *Deyo et. al* en pacientes con lumbalgia y DE (Deyo et al., 2013). Algunos estudios demostraron una correlación directa entre la deficiencia de testosterona y el uso crónico de opioides (Rajagopal et al., 2003), pero este es el primer estudio que demuestra validez del valor de T-Sal en el diagnóstico de deficiencia de andrógenos. De hecho, los niveles de T-Sal fueron significativamente más bajos en los pacientes con DE severo-moderado en comparación con los pacientes con puntuación leve IIEFE-FE. Los resultados de nuestro estudio podrían indicar la utilidad del análisis de T-Sal matutino como una técnica no invasiva para evaluar el estado de andrógenos en hombres con DE y DCNO. Sin embargo, se necesita más estudios para determinar si su uso es beneficioso para mejorar los síntomas de DS y OPIAD. A pesar de que el cálculo de T-sal es muy prometedor las guías recomiendan calcular la TT, TL, T-cal para el diagnóstico de deficiencia androgénica junto con la evaluación de signos y síntomas clínicos que acompañen al diagnóstico (de Wit et al., 2017).

Algunos estudios sobre el uso a largo plazo de opioides con mediciones hormonales han observado tasas más altas de hipogonadismo de lo que nuestros datos podrían sugerir, aunque las muestras del estudio pueden haber sido auto-seleccionadas (Daniell, 2002, MacDonald et al., 2010).

Además, el 42% de los hombres, mejoró con el tratamiento andrológico, con una correlación significativa entre la mejora de la DE y la mejora de su calidad de vida sexual ( $56 \pm 26$  puntos,  $p = 0,000$ ) y ansiedad ( $7 \pm 4$  puntos,  $p = 0,048$ ). Un estudio reciente sobre la DE y su correlación con los instrumentos de medida más frecuentes para determinar la satisfacción en pacientes tratados con inhibidores de la enzima iPDE5, concluyó que este cuestionario era un buen indicador de satisfacción ( $r > 0.50$ ) (Mulhall et al., 2011). En el estudio realizado por *Fisher et al.* para probar que el vardenafilo mejora la calidad de vida de las parejas de afectados por la DE, este cuestionario les sirvió para demostrar que el 70% de las parejas con una media  $< 50$  puntos en la visita basal, se recuperaban



(mSLQQ >50 puntos) tras 12 semanas (Fisher et al., 2005b). Datos similares hemos obtenido en nuestro estudio, pero en este caso hemos medido la calidad de vida sexual (mSLQQ) tras los 6 meses de tratamiento en la Unidad de Andrología. En las mujeres, la derivación no fue efectiva persistiendo su infradiagnóstico.









## LIMITACIONES

Hay algunas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados de nuestro estudio. En primer lugar, se trata de un estudio transversal y se realizó con una muestra de pacientes atendidos en una clínica de dolor ambulatorio (excluyendo pacientes con DCNO muy grave que estaban demasiado enfermos para participar) y tanto pacientes como profesionales de la salud a menudo se sienten incómodos al hablar de sexualidad. De hecho, en los artículos que dan lugar a esta tesis doctoral existe una pequeña diferencia en cuanto número total de pacientes, debido a que en los trabajos, se iban revisando y actualizando los datos y hubo que excluir casos en alguna de las publicaciones.

Además, el grupo mujeres no pudo seguirse con la misma exhaustividad que el grupo de los hombres, porque no se solicitan las hormonas de rutina y se derivan a los centros de salud sexual y reproductiva, no contando con especialistas en el hospital como la Unidad de Andrología en el caso de los hombres. Fueron derivadas a las Unidades de Salud Sexual y Reproductivas de referencia pero no se ha conseguido establecer una vía clínica conjunta. Esta línea quedaría abierta para futuros proyectos.

En segundo lugar, la sexualidad es un proceso complejo influenciado por muchos factores personales, de pareja y por muchas otras circunstancias. La DS aparece más comúnmente asociada con enfermedades crónicas en las que síntomas como fatiga, depresión, debilidad muscular y fármacos opiáceos pueden afectar la función sexual. El dolor puede reducir la sexualidad y la expresión sexual a través de la interferencia directa de la enfermedad sobre la movilidad. Por ejemplo, la expresión de la sexualidad puede disminuir en las personas con artritis reumatoide como resultado de debilidad, disminución del movimiento o dolor al moverse (Malek and Brower, 1984). Las personas con dolor de espalda crónico reportan aumento del dolor como resultado de relaciones sexuales (Osborne and Maruta, 1980), lo cual ha interferido negativamente en el seguimiento de nuestros pacientes dentro del estudio.

En tercer lugar, la Unidad de andrología categorizó a los hombres como controles después de una entrevista estructurada, pero algunos cuestionarios del IIFE no se completaron. Por lo tanto, además del uso de opioides, existen

múltiples factores que podrían estar asociados con la DS en pacientes con DC. Además, la calidad de vida sólo se cuantificó con la escala EVA-EQ-5D, sin la segunda parte del test, perdiéndose una cantidad de información representativa de la situación vital de los pacientes. Este hecho se ha enmendado en los siguientes proyectos.

Diversos estudios para evaluar la eficacia del tratamiento con iPDE5 para el tratamiento de la DE incluyen cuestionarios a realizar por sus parejas para evaluar la mejoría en la relaciones sexuales durante el tratamiento como p. ej. el mSLQQ (Claes et al., 2012, Goldstein et al., 2005, Rosen et al., 2007). En otros casos se incluyó que las parejas realizaran el cuestionario IFSF para excluir a los pacientes cuyas parejas presentaron TDSH y evitar un sesgo en el estudio (Martín-Morales et al., 2011). En nuestro estudio no se incluyó pero se tendrá en cuenta para proyectos futuros.

Al igual que en estudios previos (Palmer, 1999, Milde et al., 1996), la prevalencia de algún tipo de DS, en nuestro estudio fue elevada. Sin embargo fue imposible precisar con exactitud el momento de comienzo de estos problemas, debido a que la mayoría de nuestros pacientes estaba siendo tratado con opioides desde hace tiempo, aunque todos coincidieron en el empeoramiento de la función sexual una vez iniciado el tratamiento. Otro tema que puede influir es el uso concomitante de otros medicamentos. Los antidepresivos tricíclicos usados como adyuvantes en el tratamiento del DCNO se han relacionado con el deterioro la función sexual debido a sus propiedades sedantes, anticolinérgicas y antihistamínicas (Fleming and Paice, 2001). Se ha descrito una elevada tasa de abandono de tratamiento antidepresivo por sus EA relacionados con la esfera sexual (Zainol et al., 2017). Los pacientes describen típicamente padecer boca y ojos secos como síntomas anticolinérgicos, pero no incluyen los síntomas asociados a DS como sequedad vaginal o disfunción eréctil.

También hay estudios que relacionan a los adyuvantes del grupo de los anticonvulsivantes como el ácido valproico, con la aparición de hiperandrogenismo, síndrome de ovario poliquístico, trastornos menstruales y fallo ovulatorio. Los hombres en tratamiento con ácido valproico muestran

anomalías en los niveles de andrógenos en sangre, motilidad de los espermatozoides y DE (Verrotti et al., 2016).

En nuestro estudio se ha recogido la medicación concomitante no relacionada con el dolor, pero no hemos incluido los resultados en los artículos publicados hasta ahora. Pero es bien conocida la asociación de aparición de DE en pacientes que están en tratamiento con fármacos cardíacos. Una revisión sistemática reciente de los efectos de los medicamentos cardíacos sobre la función sexual, indicó que ciertos medicamentos causan problemas sexuales, pero también se han identificado otros medicamentos que apoyan la función sexual (Nicolai et al., 2014). Los betabloqueantes se han vinculado con la DE, en primera o segunda generación de fármacos. En contraste, se ha demostrado que el betabloqueante nebivolol afecta positivamente a la función sexual (Baumhake et al., 2011). El grupo de los diuréticos se ha relacionado fuertemente con DE en múltiples estudios. Esto se ha demostrado particularmente para las tiazidas, para las cuales la impotencia, disminución de la libido, y DE han sido reportadas (Baumhake et al., 2011). La espironolactona, antagonista de aldosterona, causa sensibilidad en los senos, ginecomastia y DE en hombres e irregularidades menstruales en las mujeres (Nicolai et al., 2014). Los estudios de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina (ARB) y bloqueantes de canal de calcio (BCC) tienen efectos neutros o positivos en relación con la función sexual (Nicolai et al., 2014). Los efectos de los IECA pueden variar según el fármaco; Por ejemplo, el captopril en algunos informes mejoró la función sexual, lisinopril y atenolol produjo sólo una disminución temporal de la actividad sexual, Enalapril causó una disminución significativa de la actividad sexual en un estudio (Nicolai et al., 2014). Dentro de la clase de ARB, valsartán y losartán apoyan la función sexual, mientras que otros ARB parecen tener efectos neutros sobre la función sexual. Del mismo modo, los BCC no parecen causar DS en la mayoría de los estudios (La Torre et al., 2016). Las estatinas, frecuentemente prescritas a muchos pacientes cardíacos, no se cree que afecten significativamente la función sexual, con la excepción de los pacientes con Disfunción endotelial grave, para lo cual DE puede ser más probable (Nicolai et al., 2014).

Debido a que uno de cada tres pacientes hombres con DC, refieren algún problema relacionado con su esfera sexual y de la buena respuesta andrológica, su abordaje interdisciplinar debería incluir el tratamiento de la DS y de la DE, como parte de su abordaje farmacológico. Al examinar el cambio de los síntomas tras 6 meses de tratamiento andrológico, encontramos que la función eréctil y calidad de vida sexual y global mejoraron significativamente. Esta mejora se correlacionó con un incremento significativo de la calidad de vida sexual, con una menor ansiedad y, sobre todo, de depresión.









## LÍNEAS FUTURAS

Se pretende:

1. Generación de un sistema de farmacovigilancia intensiva ligada a la prescripción de opioides, por el que se generan alertas cada vez que el paciente varón refiere DS, siendo derivado a la consulta de la Unidad de Andrología.
2. Implementación de marcadores genéticos como factores predictivos en la respuesta a los iPD5 (Estudio paralelo genético OPIPAIN).
3. Cuantificar los niveles hormonales en sangre y saliva de las pacientes ambulatorias de la UDO, y establecer un protocolo de derivación de mujeres a Unidades de Salud Sexual y Reproductivas de referencia (Estudio TDSHDOL).
4. Generación de concienciación de los serios problemas de salud sexual en las mujeres con DCNO ligados al tratamiento crónico con opioides, y establecer una vía clínica conjunta con las Unidades de Salud Sexual y Reproductivas de referencia.
5. Validación del documento de registro de EA (Estudio EXTREMADOL).
6. Comprobar que nuestro sistema de monitorización intensiva de EA y RAM es coste-efectivo (Estudio VIGIDOL).





**CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1. El registro sistemático de los EA referidos por los pacientes con DCNO que están siendo tratados con opioides a largo plazo, ha permitido identificar la presencia de DS el 33% de los pacientes, siendo la de DE entre un 33% y el TDSH del 25%.
2. La presencia de DS es mayor en los hombres, que recibieron además una DDEM significativamente mayor con la misma intensidad de dolor, que las mujeres.
3. El 19% de los hombres evidenciaron deficiencia de andrógenos (OPIAD), donde la medición de T-Sal se correlacionó con los niveles de testosterona en sangre, pudiendo ser un marcador del mismo.
4. Los hombres mejoraron significativamente en su función eréctil, calidad de vida sexual y ansiedad, tras su tratamiento en la Unidad de Andrología.
5. El abordaje de los EA en relación a la esfera sexual nos va a servir para detectar otras enfermedades, mejorar el cumplimiento de los tratamientos crónicos, mantener una buena relación médico-paciente, así como facilitar una mejor calidad de vida en las UDO.







## **BIBLIOGRAFIA**



1. UTILIZACION DE OPIOIDES EN ESPAÑA (1992-2006) [Online]. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf>. 2006 [Accessed 2017 2017].
2. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios [Online]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2015. [Accessed 29/04/2017 2017].
3. ¿Qué es el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano? [Online]. <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/home.htm>: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2015 [Accessed 29/04/2017 2017].
4. ABS, R., VERHELST, J., MAEYAERT, J., VAN BUYTEN, J. P., OPSOMER, F., ADRIAENSEN, H., VERLOOY, J., VAN HAVENBERGH, T., SMET, M. & VAN ACKER, K. 2000. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 2215-22.
5. ADAMS, M. L., SEWING, B., FORMAN, J. B., MEYER, E. R. & CICERO, T. J. 1993. Opioid-induced suppression of rat testicular function. *J Pharmacol Exp Ther*, 266, 323-8.
6. AJO, R., SEGURA, A., INDA, M. D. M., PLANELLES, B., MARTINEZ, E., FERRANDEZ, G., SÁNCHEZ-BARBIE, Á., MARGARIT, C. & PEIRÓ, A. M. 2016. Opioids increase sexual dysfunction in non-cancer pain patients. *J Sexual Medicine [In press]*.
7. ALCOBA VALLS, S. L., GARCÍA-GIRALDA RUIZ, L. & SAN MARTÍN BLANCO, C. 2003. *GUIA DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA EN: Disfunciones sexuales*, Madrid, Editorial Internacional Marketing & Communications, S.A.
8. ALOISI, A. M., CECCARELLI, I., CARLUCCI, M., SUMAN, A., SINDACO, G., MAMELI, S., PACI, V., RAVAIOLI, L., PASSAVANTI, G., BACHIOCCO, V. & PARI, G. 2011. Hormone replacement therapy in morphine-induced hypogonadic male chronic pain patients. *Reprod Biol Endocrinol*, 9, 26.
9. ALOISI, A. M., CECCARELLI, I., FIORENZANI, P., MADDALENA, M., ROSSI, A., TOMEI, V., SORDA, G., DANIELLI, B., ROVINI, M., CAPPELLI, A., ANZINI, M. & GIORDANO, A. 2010. Aromatase and 5-alpha reductase gene expression: modulation by pain and morphine treatment in male rats. *Mol Pain*, 6, 69.
10. AMBLER, N., WILLIAMS, A. C., HILL, P., GUNARY, R. & CRATCHLEY, G. 2001. Sexual difficulties of chronic pain patients. *Clin J Pain*, 17, 138-45.
11. AMER, M., BEAD, V. R., BATHON, J., BLUMENTHAL, R. S. & EDWARDS, D. N. 2010. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiol Rev*, 18, 204-12.
12. ANDREW, M., MCGUFFIN, P. & KATZ, R. 1998. Genetic and non-genetic subtypes of major depressive disorder. *Br J Psychiatry*, 173, 523-6.
13. ANNEMANS, L. 2011. Pharmaco-economic impact of adverse events of long-term opioid treatment for the management of persistent pain. *Clin Drug Investig*, 31, 73-86.
14. ARREGGER, A. L., CONTRERAS, L. N., TUMILASCI, O. R., AQUILANO, D. R. & CARDOSO, E. M. 2007. Salivary testosterone: a reliable approach to the diagnosis of male hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 67, 656-62.
15. ASSOCIATION, A. P. 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*, American Psychiatric Pub.
16. BADIA, X., ROSET, M., MONTSERRAT, S., HERDMAN, M. & SEGURA, A. 1999. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clin (Barc)*, 112 Suppl 1, 79-85.
17. BASSON, R. 2008. Women's sexual function and dysfunction: current uncertainties, future directions. *Int J Impot Res*, 20, 466-78.
18. BASSON, R., MCINNES, R., SMITH, M. D., HODGSON, G. & KOPPIKER, N. 2002. Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. *J Womens Health Gend Based Med*, 11, 367-77.
19. BAULIEU, E. E., ROBEL, P. & SCHUMACHER, M. 2001. Neurosteroids: beginning of the story. *Int Rev Neurobiol*, 46, 1-32.
20. BAUMHAKEL, M., SCHLIMMER, N., KRATZ, M., HACKETT, G., JACKSON, G. & BOHM, M. 2011. Cardiovascular risk, drugs and erectile function--a systematic analysis. *Int J Clin Pract*, 65, 289-98.
21. BEISTI ORTEGO, A., DE ARRIBA MUÑOZ, A., FERRER LOZANO, M., MARTÍNEZ DE ZABARTE FERNÁNDEZ, J. M., CALVO ESCRIBANO, C. & LABARTA AIZPÚN, J. I. 2015.

Hipogonadismo hipogonadotropo en paciente con síndrome de Klinefelter y tumor hipotálamo-hipofisario. *Archivos argentinos de pediatría*, 113, e6-e9.

22. BENDER, A. T. & BEAVO, J. A. 2006. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacol Rev*, 58, 488-520.
23. BERK, M., NG, F., DODD, S., CALLALY, T., CAMPBELL, S., BERNARDO, M. & TRAUER, T. 2008. The validity of the CGI severity and improvement scales as measures of clinical effectiveness suitable for routine clinical use. *J Eval Clin Pract*, 14, 979-83.
24. BERNARDES, S. F., KEOGH, E. & LIMA, M. L. 2008. Bridging the gap between pain and gender research: a selective literature review. *Eur J Pain*, 12, 427-40.
25. BHASIN, S., CUNNINGHAM, G. R., HAYES, F. J., MATSUMOTO, A. M., SNYDER, P. J., SWERDLOFF, R. S. & MONTORI, V. M. 2010. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 2536-59.
26. BIVALACQUA, T. J., USTA, M. F., CHAMPION, H. C., KADOWITZ, P. J. & HELLSTROM, W. J. 2003. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. *J Androl*, 24, S17-37.
27. BLUMEL, J. E., ARAYA, H., RIQUELME, R., CASTRO, G., SANCHEZ, F. & GRAMEGNA, G. 2002. [Prevalence of sexual dysfunction in climacteric women. Influence of menopause and hormone replace therapy]. *Rev Med Chil*, 130, 1131-8.
28. BLÜMEL, J. E., BINFA, L., CATALDO, P., CARRASCO, A., IZAGUIRRE, H. & SARRÁ, S. 2004. Índice de Función Sexual Femenina: un test para evaluar la sexualidad de la mujer. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 69, 118-125.
29. BONICA, J. J. 1990. Evolution and current status of pain programs. *J Pain Symptom Manage*, 5, 368-74.
30. BORSINI, F., EVANS, K., JASON, K., ROHDE, F., ALEXANDER, B. & POLLENTIER, S. 2002. Pharmacology of flibanserin. *CNS Drug Rev*, 8, 117-42.
31. BRAUNSTEIN, G. D., SUNDWALL, D. A., KATZ, M., SHIFREN, J. L., BUSTER, J. E., SIMON, J. A., BACHMAN, G., AGUIRRE, O. A., LUCAS, J. D., RODENBERG, C., BUCH, A. & WATTS, N. B. 2005. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*, 165, 1582-9.
32. BREIVIK, H., COLLETT, B., VENTAFRIDDA, V., COHEN, R. & GALLACHER, D. 2006. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 10, 287-333.
33. BRENNAN, M. J. 2013. The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med*, 126, S12-8.
34. BROWN, R. T., ZUELSDORFF, M. & FLEMING, M. 2006. Adverse effects and cognitive function among primary care patients taking opioids for chronic nonmalignant pain. *J Opioid Manag*, 2, 137-46.
35. BUSTER, J. E., KINGSBERG, S. A., AGUIRRE, O., BROWN, C., BREAUX, J. G., BUCH, A., RODENBERG, C. A., WEKSELMAN, K. & CASSON, P. 2005. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol*, 105, 944-52.
36. BUVAT, J., MAGGI, M., GOOREN, L., GUAY, A. T., KAUFMAN, J., MORGENTALER, A., SCHULMAN, C., TAN, H. M., TORRES, L. O., YASSIN, A. & ZITZMANN, M. 2010. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med*, 7, 1627-56.
37. CAMPUSANO, C., BRUSCO, F., CAMPINO, C., RODRÍGUEZ, L. & ARTEAGA, E. 2006. Comparación de distintos métodos para evaluar la función androgénica en el adulto mayor. *Revista médica de Chile*, 134, 1123-1128.
38. CAPPELLERI, J. C. & ROSEN, R. C. 1999. Reply to 'The sexual health inventory for men (IIEF-5)' by JA Vroege. *Int J Impot Res*, 11, 353-4.
39. CAPPELLERI, J. C., ROSEN, R. C., SMITH, M. D., MISHRA, A. & OSTERLOH, I. H. 1999a. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology*, 54, 346-51.
40. CAPPELLERI, J. C., ROSEN, R. C., SMITH, M. D., QUIRK, F., MAYTOM, M. C., MISHRA, A. & OSTERLOH, I. H. 1999b. Some developments on the international index of erectile function (IIEF). *Drug information journal*, 33, 179-190.
41. CAPPELLERI, J. C., SIEGEL, R. L., OSTERLOH, I. H. & ROSEN, R. C. 2000. Relationship between patient self-assessment of erectile function and the erectile function domain of the international index of erectile function. *Urology*, 56, 477-81.

42. CELAYA LECEA, M. C. M. M., M<sup>a</sup> MAR 2014. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*, 22, 17.
43. CLAES, H. I., ANDRIANNE, R., OPSOMER, R., ALBERT, A., PATEL, S. & COMMERS, K. 2012. The HelpED study: agreement and impact of the erection hardness score on sexual function and psychosocial outcomes in men with erectile dysfunction and their partners. *J Sex Med*, 9, 2652-63.
44. COLAMECO, S. & COREN, J. S. 2009. Opioid-induced endocrinopathy. *J Am Osteopath Assoc*, 109, 20-5.
45. CONAGLEN, H. M. & CONAGLEN, J. V. 2013. Drug-induced sexual dysfunction in men and women. *Australian prescriber*, 36.
46. CHERNY, N., RIPAMONTI, C., PEREIRA, J., DAVIS, C., FALLON, M., MCQUAY, H., MERCADANTE, S., PASTERNAK, G. & VENTAFRIDDA, V. 2001. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol*, 19, 2542-54.
47. CHU, F. W. & EKINS, R. P. 1988. Detection of corticosteroid binding globulin in parotid fluids: evidence for the presence of both protein-bound and non-protein-bound (free) steroids in uncontaminated saliva. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 119, 56-60.
48. CHUNG, J. W., ZENG, Y. & WONG, T. K. 2013. Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*, 16, E685-704.
49. DANIELL, H. W. 2002. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain*, 3, 377-84.
50. DANIELL, H. W. 2008. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain*, 9, 28-36.
51. DAVIS-JOSEPH, B., TIEFER, L. & MELMAN, A. 1995. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology*, 45, 498-502.
52. DAVIS, S. 2001. Testosterone deficiency in women. *J Reprod Med*, 46, 291-6.
53. DAVIS, S. R. & BRAUNSTEIN, G. D. 2012. Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med*, 9, 1134-48.
54. DAVIS, S. R., GOLDSTAT, R., PAPALIA, M. A., SHAH, S., KULKARNI, J., DONATH, S. & BELL, R. J. 2006a. Effects of aromatase inhibition on sexual function and well-being in postmenopausal women treated with testosterone: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*, 13, 37-45.
55. DAVIS, S. R., MOREAU, M., KROLL, R., BOUCHARD, C., PANAY, N., GASS, M., BRAUNSTEIN, G. D., HIRSCHBERG, A. L., RODENBERG, C., PACK, S., KOCH, H., MOUFAREGE, A. & STUDD, J. 2008. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med*, 359, 2005-17.
56. DAVIS, S. R., VAN DER MOOREN, M. J., VAN LUNSEN, R. H., LOPES, P., RIBOT, C., REES, M., MOUFAREGE, A., RODENBERG, C., BUCH, A. & PURDIE, D. W. 2006b. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*, 13, 387-96.
57. DE MADDALENA, C., BELLINI, M., BERRA, M., MERIGGIOLA, M. C. & ALOISI, A. M. 2012. Opioid-induced hypogonadism: why and how to treat it. *Pain Physician*, 15, ES111-8.
58. DE WIT, A. E., BOSKER, F. J., GILTAY, E. J., DE KLOET, C. S., ROELOFS, K., VAN PELT, J., PENNINX, B. W. & SCHOEVERS, R. A. 2017. Testosterone in human studies: Modest associations between plasma and salivary measurements. *Andrologia*.
59. DEGAUQUIER, C., ABSIL, A. S., PSALTI, I., MEURIS, S. & JURYSTA, F. 2012. [Impact of aging on sexuality]. *Rev Med Brux*, 33, 153-63.
60. DEMYTTENAERE, K., BONNEWYN, A., BRUFFAERTS, R., BRUGHA, T., DE GRAAF, R. & ALONSO, J. 2006. Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *Journal of affective disorders*, 92, 185-193.
61. DENNERSTEIN, L., KOCHAKI, P., BARTON, I. & GRAZIOTTIN, A. 2006. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. *J Sex Med*, 3, 212-22.
62. DENTI, L., PASOLINI, G., SANFELICI, L., BENEDETTI, R., CECCHETTI, A., BRUSCHIERI, L., ABLONDI, F. & VALENTI, G. 1999. The contribution of androgen decline to the aging-related changes of body composition and lipoprotein in the healthy man. *J Endocrinol Invest*, 22, 68-9.

63. DEROGATIS, L. R., KOMER, L., KATZ, M., MOREAU, M., KIMURA, T., GARCIA, M., JR., WUNDERLICH, G. & PYKE, R. 2012. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the VIOLET Study. *J Sex Med*, 9, 1074-85.
64. DESLYPERE, J. P. & VERMEULEN, A. 1984. Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 59, 955-62.
65. DEYO, R. A., SMITH, D. H., JOHNSON, E. S., TILLOTSON, C. J., DONOVAN, M., YANG, X., PETRIK, A., MORASCO, B. J. & DOBSCHA, S. K. 2013. Prescription opioids for back pain and use of medications for erectile dysfunction. *Spine (Phila Pa 1976)*, 38, 909-15.
66. DOHLE, G., ARVER, S., BETTOCCHI, C., KLIESCH, S., PUNAB, M. & DE RONDE, W. 2016. Guidelines on Male Hypogonadism, 2015. *European Association of Urology*. Available at: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2015.pdf>. Accessed July.
67. DUARTE, R. V., RAPHAEL, J. H., LABIB, M., SOUTHALL, J. L. & ASHFORD, R. L. 2013. Prevalence and influence of diagnostic criteria in the assessment of hypogonadism in intrathecal opioid therapy patients. *Pain Physician*, 16, 9-14.
68. DURDIAKOVA, J., FABRYOVA, H., KOBOROVA, I., OSTATNIKOVA, D. & CELEC, P. 2013. The effects of saliva collection, handling and storage on salivary testosterone measurement. *Steroids*, 78, 1325-31.
69. EDWARDS, D., HACKETT, G., COLLINS, O. & CURRAM, J. 2006. Vardenafil improves sexual function and treatment satisfaction in couples affected by erectile dysfunction (ED): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in PDE5 inhibitor-naive men with ED and their partners. *J Sex Med*, 3, 1028-36.
70. ELLIOTT, J. A., HORTON, E. & FIBUCH, E. E. 2011. The endocrine effects of long-term oral opioid therapy: a case report and review of the literature. *J Opioid Manag*, 7, 145-54.
71. FACCHINETTI, F., COMITINI, G., PETRAGLIA, F., VOLPE, A. & GENAZZANI, A. R. 1986. Reduced estriol and dehydroepiandrosterone sulphate plasma levels in methadone-addicted pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 23, 67-73.
72. FERNÁNDEZ, A. B. & ACOSTA, L. E. 2008. Documento básico de consenso sobre el síndrome de hipogonadismo de inicio tardío. *Endocrinología y Nutrición*, 55, 5-28.
73. FILLINGIM, R. B. 2000. Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain*, 4, 24-30.
74. FINCH, P. M., ROBERTS, L. J., PRICE, L., HADLOW, N. C. & PULLAN, P. T. 2000. Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine. *Clin J Pain*, 16, 251-4.
75. FINE, P. G. & PORTENOY, R. K. 2009. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage*, 38, 418-25.
76. FISHER, W. A., ROSEN, R. C., EARDLEY, I., SAND, M. & GOLDSTEIN, I. 2005. Sexual experience of female partners of men with erectile dysfunction: the female experience of men's attitudes to life events and sexuality (FEMALES) study. *J Sex Med*, 2, 675-84.
77. FISHER, W. A., ROSEN, R. C., MOLLEN, M., BROCK, G., KARLIN, G., POMMERVILLE, P., GOLDSTEIN, I., BANGERTER, K., BANDEL, T. J., DEROGATIS, L. R. & SAND, M. 2005b. Improving the sexual quality of life of couples affected by erectile dysfunction: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of vardenafil. *J Sex Med*, 2, 699-708.
78. FLEMING, M. P. & PAICE, J. A. 2001. Sexuality and chronic pain. *Journal of Sex Education and Therapy*, 26, 204-214.
79. FLÓREZ, J. 2014. *Farmacología humana*, Elsevier.
80. FOLEY, K. M. 1996. Controlling the pain of cancer. *Sci Am*, 275, 164-5.
81. FRASER, L. A., MORRISON, D., MORLEY-FORSTER, P., PAUL, T. L., TOKMAKEJIAN, S., LARRY NICHOLSON, R., BUREAU, Y., FRIEDMAN, T. C. & VAN UUM, S. H. 2009. Oral opioids for chronic non-cancer pain: higher prevalence of hypogonadism in men than in women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117, 38-43.
82. FURLAN, A. D., SANDOVAL, J. A., MAILIS-GAGNON, A. & TUNKS, E. 2006. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*, 174, 1589-94.
83. GÁLVEZ, R., MARSAL, C., VIDAL, J., REAL, M., RUIZ, M. & REJAS, J. 2006. El dolor neuropático como causa de ansiedad, depresión y trastornos del sueño en condiciones de práctica médica habitual: resultados del estudio naturalístico DONEGA. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 13, 81-95.
84. GERSTENBERGER, E. P., ROSEN, R. C., BREWER, J. V., MESTON, C. M., BROTT, L. A., WIEGEL, M. & SAND, M. 2010. Sexual desire and the female sexual function



index (FSFI): a sexual desire cutpoint for clinical interpretation of the FSFI in women with and without hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med*, 7, 3096-103.

85. GEWANDTER, J. S., MCDERMOTT, M. P., MCKEOWN, A., SMITH, S. M., PAWLOWSKI, J. R., POLI, J. J., ROTHSTEIN, D., WILLIAMS, M. R., BUJANOVER, S., FARRAR, J. T., GILRON, I., KATZ, N. P., ROWBOTHAM, M. C., TURK, D. C. & DWORKIN, R. H. 2014. Reporting of intention-to-treat analyses in recent analgesic clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *Pain*, 155, 2714-9.
86. GHANEM, H. M., SALONIA, A. & MARTIN-MORALES, A. 2013. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 10, 108-10.
87. GOLDSTEIN, I., FISHER, W., SAND, M., ROSEN, R., MOLLEN, M., BROCK, G., KARLIN, G., POMMERVILLE, P., BANGERTER, K. & BANDEL, T. 2005. Women's sexual function improves when partners are administered vardenafil for erectile dysfunction: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The journal of sexual medicine*, 2, 819-832.
88. GONG, L., STAMER, U. M., TZVETKOV, M. V., ALTMAN, R. B. & KLEIN, T. E. 2014. PharmGKB summary: tramadol pathway. *Pharmacogenet Genomics*, 24, 374-80.
89. GREENSPAN, F. S. & GARDNER, D. G. 1997. *Basic & clinical endocrinology*, Appleton & Lange Stamford, CT.
90. GREENSTEIN, A., ABRAMOV, L., MATZKIN, H. & CHEN, J. 2006. Sexual dysfunction in women partners of men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 18, 44-6.
91. GROSCHL, M. 2008. Current status of salivary hormone analysis. *Clin Chem*, 54, 1759-69.
92. GUDIN, J. A., LAITMAN, A. & NALAMACHU, S. 2015. Opioid Related Endocrinopathy. *Pain Med*, 16 Suppl 1, S9-15.
93. GUEST, J. F. & DAS GUPTA, R. 2002. Health-related quality of life in a UK-based population of men with erectile dysfunction. *Pharmacoeconomics*, 20, 109-17.
94. GUREJE, O., VON KORFF, M., SIMON, G. E. & GATER, R. 1998. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *Jama*, 280, 147-51.
95. GUTIERREZ, P., HERNANDEZ, P., SANZ, E., CARDENOSA, O. & MAS, M. 2009. Further psychometric validation of the sexual life quality questionnaire for men with erectile dysfunction and their partners on a modified Spanish language version. *J Sex Med*, 6, 2698-706.
96. GUY, W. 1976. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: 1976*, National Institute of Mental Health.
97. HAMMOND, G. L. & LANGLEY, M. S. 1986. Identification and measurement of sex hormone binding globulin (SHBG) and corticosteroid binding globulin (CBG) in human saliva. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 112, 603-8.
98. HAMPSON, E., PHILLIPS, S. D., SOARES, C. N. & STEINER, M. 2013. Steroid concentrations in antepartum and postpartum saliva: normative values in women and correlations with serum. *Biol Sex Differ*, 4, 7.
99. HANLON, J., GUAY, D. & IVES, T. 2005. Oral analgesics: Efficacy, mechanism of action, pharmacokinetics, adverse effects, drug interactions, and practical recommendations for use in older adults. *Progress in pain research and management*, 35, 205.
100. HARMAN, S. M., METTER, E. J., TOBIN, J. D., PEARSON, J., BLACKMAN, M. R. & BALTIMORE LONGITUDINAL STUDY OF, A. 2001. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 724-31.
101. HATZIMOURATIDIS, K., GIULIANO, F., MONCADA, I. & MUNEER, A. 2016. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism. *MALE Sex Dysfunct*, 43-57.
102. HEIDENREICH, A., BASTIAN, P. J., BELLMUNT, J., BOLLA, M., JONIAU, S., VAN DER KWAST, T., MASON, M., MATVEEV, V., WIEGEL, T., ZATTONI, F. & MOTTET, N. 2014. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*, 65, 124-37.
103. HEIMAN, J. R., TALLEY, D. R., BAILEN, J. L., OSKIN, T. A., ROSENBERG, S. J., PACE, C. R., CREANGA, D. L. & BAVENDAM, T. 2007. Sexual function and satisfaction in heterosexual couples when men are administered sildenafil citrate (Viagra) for erectile dysfunction: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Bjog*, 114, 437-47.

104. HELLSTROM, W. J., PADUCH, D. & DONATUCCI, C. F. 2012. Importance of hypogonadism and testosterone replacement therapy in current urologic practice: a review. *Int Urol Nephrol*, 44, 61-70.
105. HERDMAN, M., BADÍA, X. & BERRA, S. 2001. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Atención primaria*, 28, 425-429.
106. HERRERO, M. J., BLANCH, J., PERI, J. M., DE PABLO, J., PINTOR, L. & BULBENA, A. 2003. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*, 25, 277-83.
107. HOFMAN, L. F. 2001. Human saliva as a diagnostic specimen. *J Nutr*, 131, 1621s-5s.
108. HOFMANN, F., AMMENDOLA, A. & SCHLOSSMANN, J. 2000. Rising behind NO: cGMP-dependent protein kinases. *J Cell Sci*, 113 ( Pt 10), 1671-6.
109. HONG, J. H., KWON, Y. S. & KIM, I. Y. 2017. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 13, 183-192.
110. IBÁÑEZ, R. M. & MANZANÁREZ, A. 2005. Escalas de valoración del dolor. *Jano*, 68, 527-530.
111. IGNARRO, L. J., BUSH, P. A., BUGA, G. M., WOOD, K. S., FUKUTO, J. M. & RAJFER, J. 1990. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 170, 843-50.
112. ISIDORI, A. M., BUVAT, J., CORONA, G., GOLDSTEIN, I., JANNINI, E. A., LENZI, A., PORST, H., SALONIA, A., TRAISH, A. M. & MAGGI, M. 2014. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol*, 65, 99-112.
113. JARDIN, A., WAGNER, G., KHOURY, S., GIULIANO, F., PADMA-NATHAN, H. & ROSEN, R. 2000. Recommendations of the 1st international consultation on erectile dysfunction. *Erectile Dysfunction: 1st International Consultation on Erectile Dysfunction. Oxford: Health Publication Ltd*, 711-26.
114. KADOURI, A., CORRUBLE, E. & FALISSARD, B. 2007. The improved Clinical Global Impression Scale (iCGI): development and validation in depression. *BMC Psychiatry*, 7, 7.
115. KAHAN, M., MAILIS-GAGNON, A., WILSON, L. & SRIVASTAVA, A. 2011. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. *Can Fam Physician*, 57, 1257-66, e407-18.
116. KALSO, E., EDWARDS, J. E., MOORE, R. A. & MCQUAY, H. J. 2004. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain*, 112, 372-80.
117. KATZ, M., DEROGATIS, L. R., ACKERMAN, R., HEDGES, P., LESKO, L., GARCIA, M., JR., SAND, M. & INVESTIGATORS, B. T. 2013. Efficacy of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial. *J Sex Med*, 10, 1807-15.
118. KATZ, N. & MAZER, N. A. 2009. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain*, 25, 170-5.
119. KAUFMAN, J. M. & VERMEULEN, A. 1997. Declining gonadal function in elderly men. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 11, 289-309.
120. KAUFMAN, J. M. & VERMEULEN, A. 2005. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 26, 833-76.
121. KENNY, A. M., PRESTWOOD, K. M., MARCELLO, K. M. & RAISZ, L. G. 2000. Determinants of bone density in healthy older men with low testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 55, M492-7.
122. KOHLER, T. S., KIM, J., FEIA, K., BODIE, J., JOHNSON, N., MAKHLOUF, A. & MONGA, M. 2008. Prevalence of androgen deficiency in men with erectile dysfunction. *Urology*, 71, 693-7.
123. KRAEMER, W. J., LOEBEL, C. C., VOLEK, J. S., RATAMESS, N. A., NEWTON, R. U., WICKHAM, R. B., GOTSHALK, L. A., DUNCAN, N. D., MAZZETTI, S. A., GOMEZ, A. L., RUBIN, M. R., NINDL, B. C. & HAKKINEN, K. 2001. The effect of heavy resistance exercise on the circadian rhythm of salivary testosterone in men. *Eur J Appl Physiol*, 84, 13-8.
124. KRAUSE, W. 2000. The endocrine basis of sexual dysfunction in the elderly. *Urologe A*, 39, 411-3.
125. LA TORRE, A., GIUPPONI, G., DUFFY, D., CONCA, A., CAI, T. & SCARDIGLI, A. 2016. Sexual Dysfunction Related to Drugs: a Critical Review. Part V: alpha-Blocker and 5-ARI Drugs. *Pharmacopsychiatry*, 49, 3-13.



126. LANGLEY, P., MULLER-SCHWEFE, G., NICOLAOU, A., LIEDGENS, H., PERGOLIZZI, J. & VARRASSI, G. 2010. The impact of pain on labor force participation, absenteeism and presenteeism in the European Union. *J Med Econ*, 13, 662-72.
127. LANGLEY, P. C. 2011. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin*, 27, 463-80.
128. LEIBLUM, S. R., KOOCHAKI, P. E., RODENBERG, C. A., BARTON, I. P. & ROSEN, R. C. 2006. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). *Menopause*, 13, 46-56.
129. LEON, A. C., SHEAR, M. K., KLERMAN, G. L., PORTERA, L., ROSENBAUM, J. F. & GOLDENBERG, I. 1993. A comparison of symptom determinants of patient and clinician global ratings in patients with panic disorder and depression. *J Clin Psychopharmacol*, 13, 327-31.
130. LEWIS, R. W., FUGL-MEYER, K. S., BOSCH, R., FUGL-MEYER, A. R., LAUMANN, E. O., LIZZA, E. & MARTIN-MORALES, A. 2004. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med*, 1, 35-9.
131. LUE, T. F., GIULIANO, F., MONTORSI, F., ROSEN, R. C., ANDERSSON, K. E., ALTHOF, S., CHRIST, G., HATZICHRISTOU, D., HIRSCH, M., KIMOTO, Y., LEWIS, R., MCKENNA, K., MACMAHON, C., MORALES, A., MULCAHY, J., PADMA-NATHAN, H., PRYOR, J., DE TEJADA, I. S., SHABSIGH, R. & WAGNER, G. 2004. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*, 1, 6-23.
132. MACDONALD, A. A., HERBISON, G. P., SHOWELL, M. & FARQUHAR, C. M. 2010. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 16, 293-311.
133. MACLEAN, F. & LEE, A. 1999. (13) Drug-induced sexual dysfunction and infertility. *Pharmaceutical journal*, 262, 780-784.
134. MAKHLOUF, A., KPARKER, A. & NIEDERBERGER, C. S. 2007. Depression and erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*, 34, 565-74, VII.
135. MALEK, C. J. & BROWER, S. A. 1984. Rheumatoid arthritis: how does it influence sexuality? *Rehabil Nurs*, 9, 26-8.
136. MANDEL, I. D. 1990. The diagnostic uses of saliva. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 19, 119-125.
137. MARTÍN-MORALES, A., HERNÁNDEZ, P. G., RICO, F. M., ARRONDO, J. A. & DISLA, C. T. 2010. Efectividad y satisfacción con el tratamiento en pacientes con disfunción eréctil en España: Estudio EDOS. *Actas Urológicas Españolas*, 34, 356-364.
138. MARTIN-MORALES, A., SANCHEZ-CRUZ, J. J., SAENZ DE TEJADA, I., RODRIGUEZ-VELA, L., JIMENEZ-CRUZ, J. F. & BURGOS-RODRIGUEZ, R. 2001. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina Study. *J Urol*, 166, 569-74; discussion 574-5.
139. MARTÍN-MORALES, A., GRAZIOTTIN, A., JAOUDE, G. B., DEBRUYNE, F., BUVAT, J., BENEKE, M. & NEUSER, D. 2011. Improvement in sexual quality of life of the female partner following vardenafil treatment of men with erectile dysfunction: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The journal of sexual medicine*, 8, 2831-2840.
140. MCCULLOUGH, A. 1999. Sildenafil (Viagra) one year later: a retrospective. *Sex Dysfunc Med*, 1, 2-7.
141. MCDERMOTT, A. M., TOELLE, T. R., ROWBOTHAM, D. J., SCHAEFER, C. P. & DUKES, E. M. 2006. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain*, 10, 127-35.
142. MELMAN, A. & GINGELL, J. C. 1999. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol*, 161, 5-11.
143. MILDE, F. K., HART, L. K. & FEARING, M. O. 1996. Sexuality and fertility concerns of dialysis patients. *Anna J*, 23, 307-13, 315; discussion 314-5.
144. MILLER, K. K., SESMILO, G., SCHILLER, A., SCHOENFELD, D., BURTON, S. & KLIBANSKI, A. 2001. Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 561-7.
145. MONTORSI, F. & ALTHOF, S. E. 2004. Partner responses to sildenafil citrate (Viagra) treatment of erectile dysfunction. *Urology*, 63, 762-7.
146. MORALES, A. & HEATON, J. P. 2001. Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am*, 28, 279-88.
147. MORLEY, J. E., PERRY, H. M., 3RD, PATRICK, P., DOLLBAUM, C. M. & KELLS, J. M. 2006. Validation of salivary testosterone as a screening test for male hypogonadism. *Aging Male*, 9, 165-9.

148. MORLION, B. 2011. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. *Curr Med Res Opin*, 27, 11-33.
149. MORROW, A. L. 2007. Recent developments in the significance and therapeutic relevance of neuroactive steroids--Introduction to the special issue. *Pharmacol Ther*, 116, 1-6.
150. MULHALL, J. P., KAMINETSKY, J. C., ALTHOF, S. E., GOLDSTEIN, I., CREANGA, D. L., MARFATIA, A., SYMONDS, T. & BUDHWANI, M. 2011. Correlations with satisfaction measures in men treated with phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction. *Am J Mens Health*, 5, 261-71.
151. MULLER-SCHWEFE, G., JAKSCH, W., MORLION, B., KALSO, E., SCHAFFER, M., COLUZZI, F., HUYGEN, F., KOCOT-KEPSKA, M., MANGAS, A. C., MARGARIT, C., AHLBECK, K., MAVROCORDATOS, P., ALON, E., COLLETT, B., ALDINGTON, D., NICOLAOU, A., PERGOLIZZI, J. & VARRASSI, G. 2011. Make a CHANGE: optimising communication and pain management decisions. *Curr Med Res Opin*, 27, 481-8.
152. MULLER-SCHWEFE, G. H. 2011. European survey of chronic pain patients: results for Germany. *Curr Med Res Opin*, 27, 2099-106.
153. MUNÁRRIZ, R., RODRÍGUEZ-VILLALBA, R., PUIGVERT, A. & POMEROL, J. 2004. Tratamiento de la disfunción sexual femenina. *Rev Int Androl*, 2, 28-36.
154. NAPPI, R. E. 2015. Why are there no FDA-approved treatments for female sexual dysfunction? *Expert Opin Pharmacother*, 16, 1735-8.
155. NICOLAI, M. P., VAN BAVEL, J., SOMSEN, G. A., DE GROOTH, G. J., TULEVSKI, II, LORSHEYD, A., PUTTER, H., SCHALIJ, M. J., PELGER, R. C. & ELZEVIER, H. W. 2014. Erectile dysfunction in the cardiology practice-a patients' perspective. *Am Heart J*, 167, 178-85.
156. NIV, D., DEVOR, M. & EUROPEAN FEDERATION OF, I. C. 2007. Position paper of the European Federation of IASP Chapters (EFIC) on the subject of pain management. *Eur J Pain*, 11, 487-9.
157. O'CONNOR, D. B., LEE, D. M., CORONA, G., FORTI, G., TAJAR, A., O'NEILL, T. W., PENDLETON, N., BARTFAI, G., BOONEN, S., CASANUEVA, F. F., FINN, J. D., GIWERCMAN, A., HAN, T. S., HUHTANIEMI, I. T., KULA, K., LABRIE, F., LEAN, M. E., PUNAB, M., SILMAN, A. J., VANDERSCHUEREN, D. & WU, F. C. 2011. The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, E1577-87.
158. OHAYON, M. M. 2003. Specific characteristics of the pain/depression association in the general population. *The Journal of clinical psychiatry*, 65, 5-9.
159. OHAYON, M. M. 2005. Relationship between chronic painful physical condition and insomnia. *Journal of psychiatric research*, 39, 151-159.
160. OHAYON, M. M. & SCHATZBERG, A. F. 2003. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Archives of general psychiatry*, 60, 39-47.
161. OSBORNE, D. & MARUTA, T. 1980. Sexual adjustment and chronic back pain. *Med Aspects Hum Sex*, 14, 104-113.
162. PAICE, J. A., PENN, R. D. & RYAN, W. G. 1994. Altered sexual function and decreased testosterone in patients receiving intraspinal opioids. *J Pain Symptom Manage*, 9, 126-31.
163. PALMER, B. F. 1999. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol*, 10, 1381-8.
164. PANAY, N., AL-AZZAWI, F., BOUCHARD, C., DAVIS, S. R., EDEN, J., LODHI, I., REES, M., RODENBERG, C. A., RYMER, J., SCHWENKHAGEN, A. & STURDEE, D. W. 2010. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric*, 13, 121-31.
165. PARISH, S. J. & HAHN, S. R. 2016. Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Review of Epidemiology, Biopsychology, Diagnosis, and Treatment. *Sex Med Rev*, 4, 103-120.
166. PASTERNAK, G. W. 2014. Opiate pharmacology and relief of pain. *J Clin Oncol*, 32, 1655-61.
167. PEREZ, C., MARGARIT, C., SERRANO, M. & SPANISH GROUP OF, C. P. P. S. 2013. Survey of European patients assessing their own noncancer chronic pain: results from Spain. *Curr Med Res Opin*, 29, 643-51.
168. PFAFFE, T., COOPER-WHITE, J., BEYERLEIN, P., KOSTNER, K. & PUNYADEERA, C. 2011. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clin Chem*, 57, 675-87.
169. PFAUS, J. G. 2009. Pathways of sexual desire. *J Sex Med*, 6, 1506-33.
170. PORTILLO, F. M., MARTÍNEZ, A. C., BRAUN, P. M., ARANCIBIA, M. F., JUNEMANN, K. & ALKEN, P. 2002. Sustitución con testosterona en pacientes con hipogonadismo. *Arch Esp Urol*, 55, 827-838.

171. PRIETO CASTRO, R., CAMPOS HERNÁNDEZ, P., ROBLES CASILDA, R., RUÍZ GARCÍA, J. & REQUENA TAPIA, M. J. 2010. Epidemiología de la disfunción eréctil: Factores de riesgo. *Archivos Españoles de Urología (Ed. impresa)*, 63, 637-639.
172. RAJAGOPAL, A., VASSILOPOULOU-SELLIN, R., PALMER, J. L., KAUR, G. & BRUERA, E. 2003. Hypogonadism and sexual dysfunction in male cancer survivors receiving chronic opioid therapy. *J Pain Symptom Manage*, 26, 1055-61.
173. RAJFER, J., ARONSON, W. J., BUSH, P. A., DOREY, F. J. & IGNARRO, L. J. 1992. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med*, 326, 90-4.
174. RAVEROT, V., LOPEZ, J., GRENOT, C., PUGEAT, M. & DECHAUD, H. 2010. New approach for measurement of non-SHBG-bound testosterone in human plasma. *Anal Chim Acta*, 658, 87-90.
175. REDDY, R. G., AUNG, T., KARAVITAKI, N. & WASS, J. A. 2010. Opioid induced hypogonadism. *BMJ*, 341, c4462.
176. REID, K. J., HARKER, J., BALA, M. M., TRUYERS, C., KELLEN, E., BEKKERING, G. E. & KLEIJNEN, J. 2011. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin*, 27, 449-62.
177. REVICKI, D. A., MARGOLIS, M. K., BUSH, E. N., DEROGATIS, L. R. & HANES, V. 2011. Content validity of the Female Sexual Function Index (FSFI) in pre- and postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med*, 8, 2237-45.
178. RHODIN, A., STRIDSBERG, M. & GORDH, T. 2010. Opioid endocrinopathy: a clinical problem in patients with chronic pain and long-term oral opioid treatment. *Clin J Pain*, 26, 374-80.
179. ROELOFS, P. D., DEYO, R. A., KOES, B. W., SCHOLTEN, R. J. & VAN TULDER, M. W. 2008. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*, 33, 1766-74.
180. ROSEN, R., BROWN, C., HEIMAN, J., LEIBLUM, S., MESTON, C., SHABSIGH, R., FERGUSON, D. & D'AGOSTINO, R., JR. 2000. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*, 26, 191-208.
181. ROSEN, R., GOLDSTEIN, I., HUANG, X. Y., BANGERTER, K. & TAYLOR, T. 2007. The Treatment Satisfaction Scale (TSS) is a sensitive measure of treatment effectiveness for both patients and partners: results of a randomized controlled trial with vardenafil. *J Sex Med*, 4, 1009-21.
182. ROSEN, R. C. 2000. Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in men and women. *Curr Psychiatry Rep*, 2, 189-95.
183. ROSEN, R. C., CAPPELLERI, J. C. & GENDRANO, N., 3RD 2002. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res*, 14, 226-44.
184. ROSEN, R. C., RILEY, A., WAGNER, G., OSTERLOH, I. H., KIRKPATRICK, J. & MISHRA, A. 1997. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*, 49, 822-30.
185. ROTELLA, D. P. 2002. Phosphodiesterase 5 inhibitors: current status and potential applications. *Nat Rev Drug Discov*, 1, 674-82.
186. RYDE-BRANDT, B. 1990. Anxiety and defence strategies in mothers of children with different disabilities. *Br J Med Psychol*, 63 ( Pt 2), 183-92.
187. SALZMAN, R. T., ROBERTS, M. S., WILD, J., FABIAN, C., REDER, R. F. & GOLDENHEIM, P. D. 1999. Can a controlled-release oral dose form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control? *J Pain Symptom Manage*, 18, 271-9.
188. SANCHEZ-CRUZ, J., CABRERA-LEON, A., MARTÍN-MORALES, A., FERNANDEZ, A., BURGOS, R. & REJAS, J. 2003. Male erectile dysfunction and health-related quality of life. *European urology*, 44, 245-253.
189. SÁNCHEZ, I. P. 2011. Unidad de tratamiento del dolor: estándares y recomendaciones de calidad y seguridad.
190. SAVIGNY, P., WATSON, P., UNDERWOOD, M. & GUIDELINE DEVELOPMENT, G. 2009. Early management of persistent non-specific low back pain: summary of NICE guidance. *BMJ*, 338, b1805.
191. SCOTT, J. & HUSKISSON, E. 1976. Graphic representation of pain. *Pain*, 2, 175-184.
192. SEFTTEL, A. D. 2016. Re: FDA Approves First Treatment for Sexual Desire Disorder. *J Urol*, 195, 1073.

193. SHABSIGH, R. & ANASTASIADIS, A. G. 2003. Erectile dysfunction. *Annu Rev Med*, 54, 153-68.
194. SHABSIGH, R., KAUFMAN, J. M., STEIDLE, C. & PADMA-NATHAN, H. 2004. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol*, 172, 658-63.
195. SHIFREN, J. L., BRAUNSTEIN, G. D., SIMON, J. A., CASSON, P. R., BUSTER, J. E., REDMOND, G. P., BURKI, R. E., GINSBURG, E. S., ROSEN, R. C., LEIBLUM, S. R., CAMELLI, K. E. & MAZER, N. A. 2000. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med*, 343, 682-8.
196. SHIFREN, J. L., DAVIS, S. R., MOREAU, M., WALDBAUM, A., BOUCHARD, C., DEROGATIS, L., DERZKO, C., BEARNSON, P., KAKOS, N., O'NEILL, S., LEVINE, S., WEKSELMAN, K., BUCH, A., RODENBERG, C. & KROLL, R. 2006. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause*, 13, 770-9.
197. SHIFREN, J. L., MONZ, B. U., RUSSO, P. A., SEGRETI, A. & JOHANNES, C. B. 2008. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol*, 112, 970-8.
198. SIMON, J. A., KINGSBERG, S. A., SHUMEL, B., HANES, V., GARCIA, M., JR. & SAND, M. 2014. Efficacy and safety of flibanserin in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: results of the SNOWDROP trial. *Menopause*, 21, 633-40.
199. SMITH, H. S. & ELLIOTT, J. A. 2012. Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD). *Pain Physician*, 15, ES145-56.
200. SNYDER, P. J., PEACHEY, H., HANNOUSH, P., BERLIN, J. A., LOH, L., HOLMES, J. H., DLEWATI, A., STALEY, J., SANTANNA, J., KAPOOR, S. C., ATTIE, M. F., HADDAD, J. G., JR. & STROM, B. L. 1999. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1966-72.
201. SOMBOONPORN, W., DAVIS, S., SEIF, M. W. & BELL, R. 2005. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004509.
202. SPARK, R. F. 2000. *Sexual health for men: The complete guide*, Perseus Pub.
203. STAHL, S. M., SOMMER, B. & ALLERS, K. A. 2011. Multifunctional pharmacology of flibanserin: possible mechanism of therapeutic action in hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med*, 8, 15-27.
204. SWERDLOFF, R. S. & WANG, C. 2004. Androgens and the ageing male. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18, 349-362.
205. TAEGTMEYER, A. B. & KRAHENBUHL, S. 2015. [Drug-induced sexual dysfunction]. *Ther Umsch*, 72, 711-5.
206. THIEME, D. 2012. Potential and limitations of alternative specimens in doping control. *Bioanalysis*, 4, 1613-22.
207. THIEME, D., RAUTENBERG, C., GROSSE, J. & SCHOENFELDER, M. 2013. Significant increase of salivary testosterone levels after single therapeutic transdermal administration of testosterone: suitability as a potential screening parameter in doping control. *Drug Test Anal*, 5, 819-25.
208. THORP, J., JR., PALACIOS, S., SYMONS, J., SIMON, J. & BARBOUR, K. 2014. Improving prospects for treating hypoactive sexual desire disorder (HSDD): development status of flibanserin. *BJOG*, 121, 1328-31.
209. THORP, J., SIMON, J., DATTANI, D., TAYLOR, L., KIMURA, T., GARCIA, M., JR., LESKO, L. & PYKE, R. 2012. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the DAISY study. *J Sex Med*, 9, 793-804.
210. TOLLE, T., DUKES, E. & SADOSKY, A. 2006a. Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Pract*, 6, 153-60.
211. TOLLE, T., XU, X. & SADOSKY, A. B. 2006b. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications*, 20, 26-33.
212. UGUZ, F., ÇIÇEK, E., SALLI, A., KARAHAN, A. Y., ALBAYRAK, İ., KAYA, N. & UĞURLU, H. 2010. Axis I and Axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *General hospital psychiatry*, 32, 105-107.
213. VAN DEN BELD, A. W., DE JONG, F. H., GROBBEE, D. E., POLS, H. A. & LAMBERTS, S. W. 2000. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their



- relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 3276-3282.
214. VAN SEVENTER, R., SADOSKY, A., LUCERO, M. & DUKES, E. 2006. A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in patients with postherpetic neuralgia. *Age Ageing*, 35, 132-7.
215. VELA, J. M., MERLOS, M. & ALMANSA, C. 2015. Investigational sigma-1 receptor antagonists for the treatment of pain. *Expert Opin Investig Drugs*, 24, 883-96.
216. VENTAFRIDDA, V., TAMBURINI, M., CARACENI, A., DE CONNO, F. & NALDI, F. 1987. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*, 59, 850-6.
217. VERMEULEN, A. 2005. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest*, 28, 28-31.
218. VERMEULEN, A., KAUFMAN, J. M. & GIAGULLI, V. A. 1996. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 1821-6.
219. VERMEULEN, A., VERDONCK, L. & KAUFMAN, J. M. 1999. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 3666-72.
220. VERROTTI, A., MENCARONI, E., COFINI, M., CASTAGNINO, M., LEO, A., RUSSO, E. & BELCASTRO, V. 2016. Valproic Acid Metabolism and its Consequences on Sexual Functions. *Curr Drug Metab*, 17, 573-81.
221. VINING, R. F., MCGINLEY, R. A. & SYMONS, R. G. 1983. Hormones in saliva: mode of entry and consequent implications for clinical interpretation. *Clin Chem*, 29, 1752-6.
222. VON KORFF, M., SAUNDERS, K., RAY, G. T., BOUDREAU, D., CAMPBELL, C., MERRILL, J., SULLIVAN, M. D., RUTTER, C., SILVERBERG, M. & BANTA-GREEN, C. 2008. Defacto long-term opioid therapy for non-cancer pain. *The Clinical journal of pain*, 24, 521.
223. VUONG, C., VAN UUM, S. H., O'DELL, L. E., LUTFY, K. & FRIEDMAN, T. C. 2010. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev*, 31, 98-132.
224. WAGNER, G., FUGL-MEYER, K. S. & FUGL-MEYER, A. R. 2000. Impact of erectile dysfunction on quality of life: patient and partner perspectives. *Int J Impot Res*, 12 Suppl 4, S144-6.
225. WALLIS, R. M., CORBIN, J. D., FRANCIS, S. H. & ELLIS, P. 1999. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. *Am J Cardiol*, 83, 3C-12C.
226. WANG, C., NIESCHLAG, E., SWERDLOFF, R., BEHRE, H. M., HELLSTROM, W. J., GOOREN, L. J., KAUFMAN, J. M., LEGROS, J. J., LUNENFELD, B., MORALES, A., MORLEY, J. E., SCHULMAN, C., THOMPSON, I. M., WEIDNER, W. & WU, F. C. 2008. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*, 159, 507-14.
227. WESPES, E., AMAR, E., EARDLEY, I., GIULIANO, F., HATZICHRISTOU, D., HATZIMOURATIDIS, K., MONTORSI, F. & VARDI, Y. 2010. Guía clínica sobre la disfunción sexual masculina: disfunción eréctil y eyaculación precoz. *European Association of Urology*, 846-99.
228. WINTERS, S. J. 1999. Current status of testosterone replacement therapy in men. *Arch Fam Med*, 8, 257-63.
229. WISNIEWSKI, A. B., BROWN, T. T., JOHN, M., FRANKOWICZ, J. K., COFRANCESCO, J., JR., GOLUB, E. T., RICKETTS, E. P. & DOBS, A. S. 2007. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in men and women using heroin and cocaine, stratified by HIV status. *Gend Med*, 4, 35-44.
230. WOODWARD, J. M., HASS, S. L. & WOODWARD, P. J. 2002. Reliability and validity of the sexual life quality questionnaire (SLQQ). *Qual Life Res*, 11, 365-77.
231. WOODY, G., MCLELLAN, A. T., O'BRIEN, C., PERSKY, H., STEVENS, G., ARNDT, I. & CARROFF, S. 1988. Hormone secretion in methadone-dependent and abstinent patients. *NIDA Res Monogr*, 81, 216-23.
232. XU, Y. & JOHNSON, A. 2013. Opioid therapy pharmacogenomics for noncancer pain: efficacy, adverse events, and costs. *Pain Res Treat*, 2013, 943014.
233. ZAINOL, M., SIDI, H., KUMAR, J., DAS, S., ISMAIL, S., HATTA, M. H., BAHARUDIN, N. & RAVINDRAN, A. 2017. Co-Morbid Erectile Dysfunction (Ed) and Antidepressant Treatment in a Patient - A Management Challenge? *Curr Drug Targets*.

234. ZEGARRA, L., LOZA, C. & PEREZ, V. 2011. [Psychometric validation of the International Index of Erectile Function in patients with erectile dysfunction in Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 28, 477-83.
235. ZIGMOND, A. S. & SNAITH, R. P. 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67, 361-70.





# **ANEXO I: ARTÍCULOS PUBLICADOS**





## 1. ARTÍCULO 1

**Ajo R**, Segura A, Inda MM, Planelles B, Martínez L, Ferrández G, Sánchez-Barbié A, Margarit, C, Peiró AM. Opioids increase sexual dysfunction in patients with non-cancer pain. *J Sex Med.* 2016;13(9):1377-86. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.07.003. PMID: 27555508. Factor de impacto (5 años): 2,884. Q2.





PAIN

Opioids Increase Sexual Dysfunction in Patients With Non-Cancer Pain



Raquel Ajo,<sup>1,2</sup> Ana Segura, MD,<sup>2,3</sup> María-del-Mar Inda, PhD,<sup>2</sup> Beatriz Planelles,<sup>1</sup> Luz Martínez,<sup>4</sup>  
Guilfermina Ferrández,<sup>4,5</sup> Angel Sánchez, PhD,<sup>6</sup> César Margarit, MD, PhD,<sup>2</sup> and Ana-María Peiró, MD, PhD<sup>1,2,7</sup>

ABSTRACT

**Introduction:** Long-term opioid therapy has been found to have a strong impact on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis that can be manifested clinically by sexual dysfunction (SD). This event is rarely reported and thus unnoticed and undertreated.

**Aim:** To analyze the presence of SD in a large group of patients receiving long-term opioids.

**Methods:** A descriptive, cross-sectional pilot study of sexual health was conducted for 2 years in 750 consecutive ambulatory patients with chronic non-cancer pain (CNP) receiving opioids for at least 12 months. Cases that reported SD and matched controls were included. Standardized questionnaires and medical record reviews were used to assess rates of pain at diagnosis, daily morphine equivalent doses, and opioid adverse effects.

**Main Outcome Measures:** Sexual function was determined by the Female Sexual Function Index (FSFI; scores = 2–36) and the International Index of Erectile Function erectile function domain (IIEF-EF; scores = 1–30).

**Results:** Thirty-three percent of 33% of 750 patients with CNP recorded SD based on their spontaneous notification at the pain unit. Men reported SD significantly more frequently than women (33% vs 25%, respectively,  $P < .05$ ), although they reported having a regular partner (84% vs 70%,  $P = .03$ ) and a sexually active life (69% vs 34%, respectively,  $P = .00$ ) significantly more often. FSFI scores were significantly influenced by sexual activity in lubrication and arousal. IIEF scores were significantly determined by age in satisfaction with sexual intercourse and overall satisfaction. The morphine equivalent dose was significantly higher in men than in women (38%; median = 70 mg/d, interquartile range = 43.1–170,  $115.5 \pm 110.3$  mg/d vs median = 60 mg/d, interquartile range = 30–100.6,  $76.67 \pm 63.79$  mg/d,  $P = .016$ ) at the same mean intensity of pain ( $P = .54$ ), which correlated to FSFI scores ( $r = -0.313$ ,  $P = .01$ ).

**Conclusion:** SD is prevalent in patients with CNP and higher in men who received a significantly higher mean opioid dose at the same intensity pain level than women. The morphine equivalent dose was correlated to SD intensity. Evidence-based interventions to support sexual activity and function in CNP are needed.

*J Sex Med* 2016;13:1377–1386. Copyright © 2016, International Society for Sexual Medicine. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Long-Term Opioid; ADRs; Sexual Dysfunction; Chronic Non-Cancer Pain; Erectile Function; International Index of Erectile Function; Female Sexual Function Index

INTRODUCTION

Chronic non-cancer pain (CNP) persisting longer than 6 months affects 15% to 30% of the population. However, approximately 20% of these patients do not derive sufficient pain

relief from traditional measures and might benefit from therapy with opioids. However, the use of opioids has been impeded by concerns about systemic side effects and fear of regulatory action. Fortunately, clinical experience has shown that this apprehension

Received April 12, 2016; Accepted July 5, 2016.

<sup>1</sup>Pain Unit, Department of Health of Alicante, General Hospital, Alicante, Spain

<sup>2</sup>Neuropharmacology on Pain Research Unit, Department of Health of Alicante, General Hospital, ISABIAL, Alicante, Spain

<sup>3</sup>Andrology Unit, Department of Health of Alicante, General Hospital, Alicante, Spain

<sup>4</sup>Clinical Psychology Unit, Department of Health of Alicante, General Hospital, Alicante, Spain

<sup>5</sup>Occupational Observatory, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain

<sup>6</sup>Operations Research Centre, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain

<sup>7</sup>Clinical Pharmacology Unit, Department of Health of Alicante, General Hospital, Alicante, Spain

Copyright © 2016, International Society for Sexual Medicine. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jswm.2016.07.003>

is exaggerated and that opioids can be used effectively over prolonged periods without inducing unacceptable side effects.<sup>1-4</sup> Nonetheless, the occurrence of endocrine side effects, including sexual dysfunction (SD; ie, erectile dysfunction, decreased libido)<sup>5,6</sup> can become an important issue if patients with CNP, especially young people, are treated for prolonged periods.<sup>7,8</sup>

Sexual function is considered an important domain of quality of life and is vulnerable to disruption through illness and injury, including chronic pain. There are only a small number of empirical studies on chronic pain, presumably because of the complexities of the field. Also, because of their multifactorial etiology, there is no single, universally accepted management algorithm for women and men diagnosed with this entity and thus are rarely considered for treatment despite its high frequency and persistence.<sup>9</sup>

Some studies have documented androgen insufficiency associated with hypogonadotropic hypogonadism by long-term opioid use leading to inadequate production of sex hormones, particularly testosterone.<sup>10</sup> Interestingly, the effects of opioids on testosterone might depend on the specific opioid used.<sup>11</sup> Bliesener et al<sup>11</sup> studied the hormonal effects of opioid maintenance and found that individuals taking buprenorphine had significantly higher plasma testosterone levels and less SD compared with patients receiving methadone. It is unclear whether these results can be extrapolated to patients with pain, but it underscores the importance of potential medication-dependent hormonal side effects. Apart from circulating testosterone levels, neuropeptides can modulate sexual behavior in patients with prescribed opioids by acting mainly in the hypothalamic nuclei, in the medial preoptic area, and in the spinal cord. However, it is often unclear whether neuropeptides influence the anticipatory phase (sexual arousal and/or motivation) or the consummation phase (performance) of sexual behavior, except in some cases of opioid peptides.<sup>12</sup>

Another major barrier to the development of clinical research has been the absence of well-defined end points and outcomes, which in turn reflects the current lack of consensus on the definition and diagnostic framework for assessing and treating SD.<sup>13,14</sup> The questionnaires used most often are the Female Sexual Function Index (FSFI)<sup>15</sup> and the International Index of Erectile Function (IIEF), which have been designed as clinical trial assessment instruments but their use in CNP remains to be investigated.<sup>16</sup>

Long-term opioid use can contribute to impaired sexual function and decreased libido, which might not be clinically recognized as opioid-related symptoms. Patients initiated or maintained with opioids should be queried about symptoms that might suggest hypogonadism, and additional data appear necessary to formulate guidelines regarding the diagnosis and management of SD. Options include rotating or decreasing the dose or type, stopping opioid therapy, or adding hormonal supplementation in the form of androgen replacement therapy.<sup>17,18</sup>

## AIMS

The present study analyzed the presence of SD of a large group of patients receiving long-term opioids. This could serve to assist and standardize diagnosis and guide opioid treatment in CNP.

## METHODS

A descriptive, cross-sectional pilot study of sexual health was conducted in 750 consecutive patients with CNP receiving long-term opioids. The ethics committee of the Alicante Department of Health, General Hospital (Alicante, Spain) approved the study. Once the aim of the study and confidentiality of the information obtained were explained and informed consent was obtained, questionnaires were self-administered.

SD was recorded based on a patient's spontaneous notification during routine clinical visits. Patients with CNP receiving oral and/or transdermal opioid treatment for at least 1 year were eligible for participation. Patients' ages ranged from 18 to 80 years. None of the patients were taking hormone medication (supplementation or deprivation) or phosphodiesterase type 5 inhibitors. Patients who reported SD before the onset of chronic pain were excluded from the study.

A study physician obtained data on the patients' medical history: sociodemographic data (regular partner, marital status, sexual active or not, and employment status), medical data (age, body mass index [BMI], blood pressure, and heart rate), the most common comorbidities (hypertension, diabetes, dyslipidemia, and obesity), and drugs prescribed. Civil or marital status was registered as married, single, divorced, or widowed. The existence of a regular partner, which included the civil status of "married" but also unmarried with a regular relationship, was registered.

A group of 53 patients with CNP under chronic opioid treatment who did not report SD was included as the control group (49% men).

Pain severity was determined using a commonly used self-reported visual analog scale (VAS), with 0 indicating "no pain" and 10 indicating "the worst possible pain." Pain severity also was classified as mild (VAS  $\leq$  3 cm), moderate (VAS 4–6 cm), or severe (VAS  $\geq$  7 cm). Quality of life related to health measurements developed by the EuroQol-VAS was used in this study. Scores ranged from 0 (worst health status) to 100 (best health status). The Hospital Anxiety and Depression Scale was used to assess anxiety and depression by seven questions and scores that were categorized as normal (0–7), mild (8–10), moderate (11–14), and severe (15–21). All questionnaires were self-administered but supported by the presence of an expert clinician.

Also, patients were encouraged to report all suspected opioid adverse events (any noxious, unintended, or undesired effect associated with the analgesia prescription) using patient self-completed forms.



Self-reported opioid and other medication use was obtained from the institution's electronic prescribing application. Because of the increasing number of available opioid medications, it is useful when comparing patients on different agents to be able to compare equivalent doses. For this purpose, daily oral morphine equivalent doses (MEDs) were estimated using available references.<sup>15</sup> Adjuvant analgesics, defined as drugs with a primary indication other than pain that have analgesic properties in painful conditions, were registered. The most frequently prescribed analgesics included antidepressants, anticonvulsants, antidepressants, and anxiolytics.

## MAIN OUTCOME MEASURES

The FSFI questionnaire was used to assess female sexual function in women with different medical conditions, ethnic group, and nationality.<sup>20,21</sup> It consists of 19 questions grouped into six domains: desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction, and pain. Different disorders (hypoactive sexual desire disorder, sexual arousal disorder, sexual pain disorders, and orgasmic disorder) correspond to different phases or domains of sexual function. Each question presents five to six options and is scored from 0 to 5. The total for each domain is multiplied by a factor and the final result is the arithmetical sum of the domains. Higher scores indicate better sexual health. The cutoff value no higher than 19 was used to identify women with lower sexual function.<sup>22</sup>

The IIEF questionnaire was used to assess male sexual function, particularly the presence or absence of erectile dysfunction (ED). The IIEF consists of 15 items grouped into five sexual function domains: erectile function (EF), orgasmic function, sexual desire, satisfaction with sexual intercourse, and overall satisfaction. With this questionnaire, we obtained scores in the five explored areas, with higher scores corresponding to lower degrees of dysfunction. The domain assessing EF includes six questions (maximum score = 30) and is a reliable measurement for classifying the intensity of ED as severe (score = 1–10), moderate (score = 11–16), mild (score = 17–25), or normal (score  $\geq$  26).<sup>23</sup>

## Statistical Analysis

Data were expressed as mean  $\pm$  SD or percentage, unless otherwise specified, and almost all variables were normally distributed and samples were adequate to assume normality. The Shapiro-Wilk normality test was performed previously to choose the parametric or non-parametric test for comparisons. Unpaired two-sided Student *t*-test or Mann-Whitney *U*-test for independent samples and  $\chi^2$  or Fisher exact test were used to assess variations in the study parameters between groups. Correlations were analyzed by the Fisher coefficient correlation and the *t*-test was calculated. All statistical analyses were performed with SPSS 21 for Windows (IBM Corp, Armonk, NY USA). *P* values less than .05 were considered statistically significant for all parameters.

## RESULTS

The prevalence of patients who reported SD was 33% (248 of 750, 35% men). Of these, 84.6% (210 patients, 44.8% men) completed the routine FSFI or IIEF at the pain unit. Data were not collected from 18.4% of patients for several reasons (refused to participate in the study, had reading problems, or did not understand the questionnaire; Supplementary Figure 1 and Table 1).

In the sample analyzed, SD was more prevalent in men (33%, 94 of 285 patients, 59.5  $\pm$  11.8 years old, VAS = 5.6  $\pm$  2.5 cm, IIEF-EF score = 9.3  $\pm$  7.0, 69% sexually active) than in women (25%, 116 of 465 patients, 57  $\pm$  11.6 years old, VAS = 6.2  $\pm$  2.7 cm, FSFI score = 8.3  $\pm$  6.6, 34% sexually active). A group of 53 patients (49% men, 55.9  $\pm$  14.7 years old, VAS = 6.4  $\pm$  2.6 cm, 60% sexually active; 51% women, 52.2  $\pm$  13.9 years old, VAS = 5.3  $\pm$  2.8 cm, 89% sexually active) with CNP who did not report SD were included as matched controls (Table 1).

## Sexual Impairment

A summary of the baseline characteristics of the study participants reporting SD is presented in Table 1.

### Women With CNP

In total, 143 women were included in the study (116 cases and 27 controls). Of the 116 women who reported SD, 84 confirmed their SD with the FSFI (score = 8.3  $\pm$  6.6). Women reporting SD presented significantly lower FSFI scores than the control group (8.3  $\pm$  6.6 vs 22.6  $\pm$  8.3, respectively, *P* = 0.000; Table 2). Sensitivity and specificity were 77% and 88%, respectively, according to previously published results.<sup>24</sup>

Pain intensity was mostly severe in controls and cases (mild in 18% and 24%, moderate in 22% and 24%, and severe in 52% and 60%, respectively). Also, blood pressure (systolic = 126  $\pm$  14 mmHg, diastolic = 76  $\pm$  10 mmHg), heart rate (74  $\pm$  10 beats/min), and comorbidities (dyslipidemia in 33% and 53%, hypertension in 26% and 44%, obesity in 33% and 37% [BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>], diabetes in 17% and 21%) were similar (Table 1). Women with SD presenting hypertension and/or diabetes had significantly lower FSFI scores (*P* = .017 and *P* = .015, respectively; Supplementary Table 1). Female menopause was found in 81.5% of patients.

In women, FSFI score was not related to anxiety (*P* = .97), depression (*P* = .67), or MED (*r* = 0.05, *P* = .77). No correlation was found between BMI (*r* = -0.104, *P* = .305), pain (VAS; *r* = -0.035, *P* = .712), and quality of life (EuroQol-VAS; *r* = 0.091, *P* = .336) and FSFI scores (data not shown).

In addition, FSFI was not related to type of opioid taken or adjuvant medication prescribed in women with SD (Supplementary Table 1). Also, no association between smoking status and FSFI score was observed (*P* = .237; data not shown).

**Table 1.** Sociodemographic, clinical, and drug information of patients with chronic non-cancer pain and SD included in the study<sup>a</sup>

	Women			Men			
	Control (n = 27)	SD (n = 116)	P value <sup>b</sup>	Control (n = 26)	SD (n = 94)	P value <sup>b</sup>	P value <sup>c</sup>
Age (y)	52 ± 14	59 ± 12	.01 <sup>b</sup>	56 ± 15	59 ± 12	.19	.87
Smokers, %	33	19	.12	35	30	.63	.07
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.3 ± 7.8	29.7 ± 8.5	.20	27.7 ± 5.0	29.8 ± 5.2	.09	.51
Comorbidity, %	78	86	.37	81	86	.55	.20
Dyslipidemia	33	53	.12	42	56	.27	.68
Hypertension	26	44	.16	46	40	.33	.67
Obesity (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	33	37	.78	32	46	.27	.22
Diabetes	17	21	.46	31	22	.44	.87
Employment, %							
Active or temporary leave	29.2	26.7	.81	21.4	7.2	.03 <sup>b</sup>	.00 <sup>b</sup>
Unemployed	8.3	11.4	.74	7.1	14.5	.52	.64
Housewife or househusband	25	20	.60	0	0	1.00	.00 <sup>b</sup>
Retired or permanent leave	37.5	41.9	.67	71.4	78.3	.60	.00 <sup>b</sup>
VAS (cm; 0–10)	5.3 ± 2.8	6.2 ± 2.7	.09	6.4 ± 2.6	5.6 ± 2.5	.22	.05
EQ-VAS (0–100)	48 ± 23	44 ± 22	.65	40 ± 29	51 ± 23	.09	.12
FSFI or IIEF-EF, score	22.5 ± 8.3	8.3 ± 6.6	.00 <sup>b</sup>	ND	9.3 ± 7.0	ND	ND
Marital status, %							
Married	75	62	.27	50	71	.06	.27
Regular partner	92	69.5	.01 <sup>b</sup>	61.5	84	.03 <sup>b</sup>	.03 <sup>b</sup>
Sexually active	88.9	33.6	.00 <sup>b</sup>	61.5	68.6	.64	.00 <sup>b</sup>
Total daily opioid dose (mg/d)	40 [0–82.5]	60 (30–100.6)	.03 <sup>b</sup>	103.9 (58.8–120)	70 (43.1–170)	.58	.02 <sup>b</sup>
Analgesic drugs (>10% of use), %							
Tramadol	37	36.2	1.00	46.2	37.4	.50	.88
Fentanyl	11.1	22.4	.29	19.2	28.6	.45	.34
Oxycodone or naloxone	7.4	28.4	.02 <sup>b</sup>	30.8	31.9	1.00	.65
Tapentadol	18.5	10.2	1.00	26.9	24.2	.80	.23
Buprenorphine	11.1	9.5	.73	19.2	5.5	.04 <sup>b</sup>	.17
Adjuvants drugs	93	78	.11	77	87	.22	.11
Anticonvulsants	70	62	.51	65	70	.92	.24
Antidepressants	48	34	.19	31	41	.33	.32
Anxiolytics	18	22	.80	19	23	.65	.87

BMI = body mass index; EQ-VAS = EuroQol-VAS; FSFI = Female Sexual Function Index; IIEF-EF = International Index of Erectile Function erectile function domain; ND = not determined; SD = sexual dysfunction; VAS = visual analog scale.

<sup>a</sup>Quantitative data are presented as mean ± SD when normally distributed or median (interquartile range) when no normality can be assumed.

<sup>b</sup>Subjects with SD vs controls.

<sup>c</sup>Women with SD vs men with SD.

<sup>d</sup>Significant differences ( $P < .05$ ).

#### Female Sexual Impairment According to Sexual Activity

FSFI scores stratified by age group and sexual activity in the SD group are presented in Table 3 and Figure 1.

Results showed that FSFI total scores were influenced by sexual activity ( $P < .001$ ) but not by age ( $P > .05$ ), although younger women had higher scores for most domains and total FSFI.

No significant differences in total FSFI score for age were detected in women who were sexually active (34%, 39 of 116, 55.3 ± 11.3 years old, VAS = 6.48 ± 2.35 cm, EuroQol-VAS = 47.05 ± 21.60 cm, total FSFI score = 14.9 ± 5.6) and sexually non-active (66.4%, 77 of 116, 61.3 ± 11.3 years old,

VAS = 6.10 ± 2.98 cm, EuroQol-VAS = 42.99 ± 21.80 cm, total FSFI score = 4.88 ± 3.87).

Age showed significant influences on lubrication ( $P < .05$ ), arousal ( $P < .05$ ), orgasm ( $P = .027$ ), and satisfaction ( $P = .025$ ) in sexually active and non-active women.

#### Men With CNP

In total, 120 men were included in the study (94 cases and 26 controls). Of the 94 men reporting SD, 72 (77%) completed the IIEF questionnaire confirming their SD with the IIEF-EF score (IIEF score = 27.4 ± 15.3, IIEF-EF score = 9.3 ± 7; mild ED in 21%, moderate ED in 10%, and severe



**Table 2.** Female Sexual Function Index results for women with SD and controls\*

	Control (n = 27)			SD (n = 116)			P value <sup>†</sup>
	Non-active (n = 3)	Active (n = 24)	Total	Non-active (n = 77)	Active (n = 39)	Total	
Desire domain (1.2–6 points)	2.40 ± 1.59	2.93 ± 1.12	2.87 ± 1.16	1.61 ± 0.79	1.97 ± 1.03	1.73 ± 0.09	.000
Arousal domain (0–6 points)	0.00 ± 0.00	3.81 ± 1.43	3.40 ± 1.79	0.32 ± 0.56	2.33 ± 1.09	1.00 ± 1.24	.000
Lubrication domain (0–6 points)	0.00 ± 0.00	4.34 ± 1.63	3.90 ± 2.08	0.28 ± 0.89	2.58 ± 1.46	1.06 ± 1.56	.000
Orgasm domain (0–6 points)	0.00 ± 0.00	4.42 ± 1.28	3.93 ± 1.86	0.25 ± 0.73	2.58 ± 1.46	1.05 ± 1.51	.000
Pain domain (0–6 points)	0.00 ± 0.00	4.80 ± 1.36	4.27 ± 2.00	0.62 ± 1.57	2.59 ± 1.85	1.30 ± 1.91	.000
Satisfaction (0–6 points)	2.27 ± 1.40	4.43 ± 1.38	4.39 ± 1.37	1.80 ± 1.07	2.68 ± 1.25	2.17 ± 1.24	.000
Total (2–36 points)	4.77 ± 2.71	24.78 ± 5.51	22.55 ± 8.27	4.88 ± 3.87	14.94 ± 5.55	8.32 ± 6.57	.000

SD = sexual dysfunction.

\*Data are presented as mean ± SD.

†Subjects with SD vs controls.

ED in 69%). The IIEF showed a high degree of sensitivity and specificity to test male SD according to previously published results.<sup>23,24,28</sup>

Pain intensity was mostly severe to moderate in controls and cases (no pain in 5% and 6%, mild in 10% and 15%, moderate in 33% and 40%, and severe in 52% and 39%, respectively). Also, controls and cases had similar blood pressure (systolic = 131 ± 18 mmHg, diastolic = 76 ± 11 mmHg), heart rate (72 ± 15 beats/min), and comorbidities (dyslipidemia in 42% and 56%, hypertension in 46% and 40%, obesity in 32% and 36% [BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>], diabetes in 31% and 22%; Table 1). Men with SD and hypertension had significantly lower IIEF-EF scores ( $P = .025$ ; Supplementary Table 1). Opioid-induced androgen deficiency characterized by low serum testosterone (<3 ng/mL) was found in 19% of patients. As expected, men with low testosterone levels (<3 ng/mL) associated with opioid-induced androgen deficiency presented significantly lower IIEF-EF scores ( $P = .002$ ).

In men, IIEF-EF score was not related to anxiety ( $P = .700$ ) or depression ( $P = .555$ ) but a significant correlation between IIEF-EF score and MED was found in patients with SD ( $r = -0.313$ ,  $P = .008$ ). Interestingly, MED was significantly higher in men than in women (median = 70 mg/d, interquartile range [IQR] = 43.1–170, vs median = 60 mg/d, IQR = 30–100.6, 115.5 ± 110.3 vs 76.67 ± 63.79 mg/d, respectively,  $P = .016$ ) at the same mean intensity of pain (5.6 ± 2.5 vs 6.2 ± 2.8, respectively,  $P = .05$ ) in controls and cases. A negative correlation between BMI and IIEF-EF score was found in men with SD ( $r = -0.259$ ,  $P = .05$ ), but no correlation was found between pain (VAS;  $r = 0.139$ ,  $P = .312$ ) and quality of life (EuroQol-VAS;  $r = -0.155$ ,  $P = .245$ ) and IIEF-EF scores (data not shown).

Men with SD treated with tapentadol or oxycodone or naloxone presented lower IIEF-EF scores than patients taking other opioid drugs ( $P = .034$  and  $P = .015$ , respectively; Supplementary Table 1). No differences in IIEF-EF score were

found between different adjuvant drugs and smoking status ( $P \geq .05$ ; Supplementary Table 1).

#### Male Sexual Impairment According to Sexual Activity

IIEF scores stratified by age group and sexual activity in the SD group are presented in Table 4 and Figure 2.

Total IIEF and IIEF-EF scores were significantly influenced by age and sexual activity ( $P < .05$ ). Scores were significantly higher in sexually active men (69%, 56.3 ± 11.9 years old, VAS = 6.1 ± 2.4 cm, EuroQol-VAS = 49 ± 24 cm) than in sexually non-active men (31%, 61.9 ± 12.6 years old, VAS = 5.8 ± 2.1 cm, EuroQol-VAS = 44 ± 20 cm). In addition, scores for satisfaction with sexual intercourse ( $P = .030$ ) and overall satisfaction ( $P = .039$ ) were significantly higher in younger patients who were sexually active. In men who were sexually non-active, age had no influence on their scores.

## DISCUSSION

This is the first study to compare rates of SD in patients with CNP treated with long-term opioids. The prevalence of changes in sexual desire or function was 33% and significantly higher in men, who significantly more often had a regular partner and a sexually active life than women. The MED was significantly higher in men (38%) at the same mean intensity of pain, indicating a significant correlation to SD.

Our results were sufficiently robust to be confident that patients with CNP were significantly less likely to be sexually active and men were significantly more likely to be sexually impaired than women from the general population.<sup>22</sup> In our study, 34% of women with CNP were sexually active, and among the sexually active, 64% were sexually impaired, reflecting a worse sexual condition than the control group, resulting in 19% sexually active patients without impairment. These data reflect a worse SD prevalence than in other populations such as in the United Kingdom (64%, 44%, and 36%,

**Table 3.** Comparison of sexual activity rates using the Female Sexual Function Index between women with sexual dysfunction and those with chronic non-cancer pain stratified by age<sup>a</sup>

Age (y)	Desire (1-6)	Orgasm (0-6)	Pain (0-6)	Lubrication (0-6)	Arousal (0-6)	Satisfaction (0.8-6)	Total (2-36)
<b>Sexually active</b>							
<45	2.40 ± 0.92	3.09 ± 1.15	3.49 ± 1.61	3.90 ± 1.01	3.09 ± 0.51	3.34 ± 0.96	19.10 ± 2.43
45-55	2.40 ± 1.20	2.90 ± 1.40	2.45 ± 1.50	2.92 ± 1.69	2.85 ± 1.13	2.70 ± 1.24	16.23 ± 6.31
56-65	1.70 ± 1.01	2.27 ± 1.50	2.60 ± 2.17	2.18 ± 1.40	1.93 ± 1.00	2.69 ± 1.32	13.37 ± 5.70
>65	1.70 ± 0.80	2.53 ± 1.76	1.73 ± 1.28	1.75 ± 0.52	1.95 ± 1.25	3.40 ± 1.36	13.07 ± 4.54
Total	1.97 ± 1.03	2.57 ± 1.45	2.59 ± 1.85	2.58 ± 1.46	2.33 ± 1.09	2.88 ± 1.24	14.94 ± 5.55
P value <sup>b</sup>	0.071	0.468	0.290	0.037 <sup>c</sup>	0.034 <sup>c</sup>	0.580	0.121
<b>Sexually non-active</b>							
<45	2.02 ± 1.06	1.20 ± 1.72	1.50 ± 2.09	0.82 ± 1.20	1.05 ± 0.93	1.85 ± 1.38	8.46 ± 7.31
45-55	1.80 ± 0.99	0.23 ± 0.43	0.97 ± 1.92	0.67 ± 1.73	0.25 ± 0.46	1.73 ± 1.03	5.66 ± 4.64
56-65	1.61 ± 0.82	0.17 ± 0.49	0.36 ± 0.98	0.17 ± 0.57	0.32 ± 0.51	1.43 ± 0.92	4.06 ± 2.86
>65	1.37 ± 0.41	0.05 ± 0.18	0.50 ± 1.69	0.02 ± 0.12	0.10 ± 0.29	2.30 ± 1.02	4.35 ± 2.21
Total	1.61 ± 0.79	0.25 ± 0.73	0.62 ± 1.57	0.27 ± 0.89	0.32 ± 0.56	1.80 ± 1.07	4.88 ± 3.87
P value <sup>b</sup>	0.237	0.027 <sup>c</sup>	0.166	0.014 <sup>c</sup>	0.003 <sup>c</sup>	0.025 <sup>c</sup>	0.098
P value <sup>d</sup>	0.010 <sup>c</sup>	0.000 <sup>c</sup>	0.000 <sup>c</sup>	0.000 <sup>c</sup>	0.000 <sup>c</sup>	0.000 <sup>c</sup>	0.000 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Data are represented as mean ± SD.

<sup>b</sup>Comparison among ages.

<sup>c</sup>Sexually active vs sexually non-active.

<sup>d</sup>Significant differences ( $P < .05$ ).

respectively) or Boston, Massachusetts (51%, 38%, and 32%, respectively).<sup>28</sup>

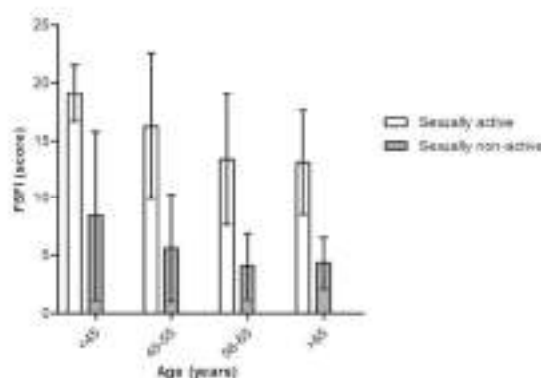
In these two general population studies, rates of sexual activity and impairment were strongly associated with age, but not with marital status. However, in women, impairment was significantly associated with a stable couple relationship ( $P = .005$ ). Sexuality achieves its maximum expression from 35 to 40 years of age (FSFI score at <45 years old =  $13.42 \pm 7.71$ ) and subsequently declines (FSFI score at 45-55 years old =  $9.88 \pm 7.44$ ), especially desire and arousal.<sup>24,29</sup> In the present group of men, our data showed that maximum sexual scores before 45 years of age decreased at 45 to 55 years. In contrast,

sexually active women maintained higher scores until 56 to 65 years of age. FSFI scores were significantly influenced by sexual activity in the lubrication and arousal domains, whereas IIEF scores were significantly influenced by age in relation to satisfaction with sexual intercourse and overall satisfaction.

It is interesting to note that in a group of healthy women who attended a health center ( $n = 233$ ), SD was related to emotional problems, especially with respect to changes in sexual desire.<sup>30-31</sup> Furthermore, a study conducted in 2009 of more than 31,000 women in the United States concluded that 40% of women with depression had changes in sexual function in terms of desire, orgasm, and/or arousal.<sup>34</sup> Our study showed that the presence of emotional problems in women with CNP could point toward the presence of changes in sexual function, in particular sexual desire.

There are limited studies that have evaluated SD in patients treated long term with opioids, and most of these studies have investigated heroin (34-85%) and alcohol dependence (40-95.2% higher than in a healthy control group of social drinkers). The most commonly SD reported is ED followed by premature ejaculation, delayed ejaculation, and decreased sexual desire in men and dyspareunia and vaginal dryness in women.<sup>35,36</sup> In our study, sexual desire was decreased due to ED in men and dyspareunia in women.

The inhibitory effect of opioid peptides on sexual performance also might be secondary to their ability to prevent penile erection induced by dopamine agonists, by the excitatory amino acid N-methyl-D-aspartic acid, and by peptides related to adrenocorticotropic hormone and oxytocin.<sup>12</sup> An inhibitory role of



**Figure 1.** Comparison of Female Sexual Function Index (FSFI) score by age, stratified by sexual activity status, in women with sexual dysfunction. Data are presented as median (minimum to maximum) or mean ± SD.



**Table 4.** Comparison of sexual activity rates using the International Index of Erectile Function between men with sexual dysfunction and those with chronic non-cancer pain stratified by age<sup>a</sup>

Age (y)	Desire (2–10)	Orgasm (0–10)	Erectile function (1–30)	Satisfaction with sexual intercourse (0–15)	Overall satisfaction (2–10)	Total (5–75)
<b>Sexually active</b>						
<45	6.43 ± 3.10	6.14 ± 3.53	14.00 ± 7.87	5.14 ± 2.97	4.00 ± 1.91	34.86 ± 14.60
45–55	5.83 ± 2.59	6.44 ± 3.50	12.78 ± 7.50	5.72 ± 2.63	5.83 ± 2.38	36.67 ± 15.20
56–65	4.54 ± 1.61	5.38 ± 3.73	8.46 ± 5.62	5.46 ± 3.53	4.69 ± 1.38	28.38 ± 12.26
>65	4.45 ± 2.21	2.54 ± 3.47	7.27 ± 6.66	2.18 ± 2.79	4.91 ± 2.88	21.36 ± 13.63
Total	5.26 ± 2.42	5.24 ± 3.77	10.57 ± 7.21	4.78 ± 3.21	5.06 ± 2.26	30.78 ± 14.90
P value <sup>f</sup>	0.310	0.039 <sup>b</sup>	0.053	0.030 <sup>b</sup>	0.267	0.029 <sup>b</sup>
<b>Sexually non-active</b>						
<45	4	10	24	6	6	50
45–55	4.71 ± 3.09	3.57 ± 4.08	4.17 ± 3.49	1.14 ± 1.95	3.57 ± 1.81	15.67 ± 11.78
56–65	4.43 ± 2.37	6.86 ± 3.39	7.71 ± 5.94	2.43 ± 3.05	3.29 ± 0.95	25.14 ± 12.9
>65	3.86 ± 2.32	2.14 ± 2.34	4.57 ± 2.22	2.29 ± 1.70	2.86 ± 1.46	15.57 ± 6.73
Total	4.32 ± 2.40	4.45 ± 3.88	6.43 ± 5.82	2.14 ± 2.38	3.36 ± 1.50	20.43 ± 12.84
P value <sup>f</sup>	0.926	0.221	0.634	0.5261	0.608	0.262
P value <sup>g</sup>	0.103	0.223	0.020 <sup>b</sup>	0.003 <sup>b</sup>	0.003 <sup>b</sup>	0.009 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Data are presented as mean ± SD.<sup>b</sup>Comparison among ages.<sup>c</sup>Sexually active vs sexually non-active.<sup>d</sup>Significant differences ( $P < .05$ ).

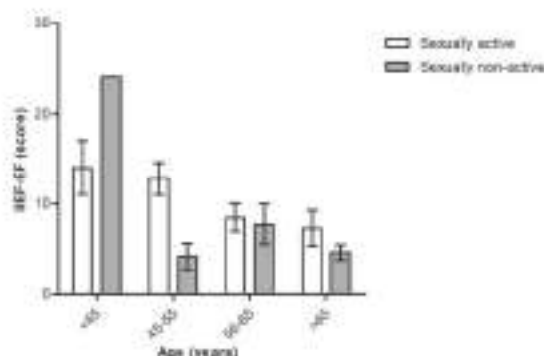
opioid peptides in sexual behavior also seems to occur in women. Accordingly, women opiate addicts often complain of anorgasmia, amenorrhea, anovulation, and loss of libido. Some of these effects are the result of an inhibitory action of opiates on the release of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (luteinizing hormone-releasing hormone), which leads to a decreased production of pituitary gonadotropin release and of gonadal steroid hormones.<sup>12</sup>

One fair-quality cross-sectional study of men with back pain ( $n = 11,327$ ) found that, compared with non-use, long-term opioid use was associated with an increased use of medications

for ED or testosterone replacement (adjusted odds ratio = 1.45, CI = 1.12–1.87).<sup>17</sup> Compared with a MED of 0 to lower than 20 mg/d, a MED of at least 120 mg/d was associated with an increased risk (odds ratio = 1.58, CI = 1.03–2.43), but there was no increased risk with MEDs of 20 to lower than 120 mg/d. All patients were under hormone treatment and SD was not measured with standard questionnaires as in our study.<sup>18</sup> In our study, maximum MED was 540 mg/d for men (median = 70 mg/d, IQR = 43.1–170, mean = 115.5 ± 110.3 mg/d) and 360 mg/d for women (median = 60 mg/d, IQR = 30–100.6, mean = 76.7 ± 63.8 mg/d). In men, SD depended on the opioid dose. Surprisingly, total daily opioid use was significantly lower in women than in men ( $P = .016$ ) at the same mean intensity of pain ( $P = .05$ ) and similar analgesic coadjutant drugs prescribed. In addition, we found that the type of opioid taken by men influenced the IIEF-EF score, with oxycodone or naloxone and tapentadol showing an association with more severe ED.

In our study, age and sex were significant predictors of SD in the sexually active population (34% of men vs 69% of women,  $P = .00$ ). Also, studies in Europe and Australia have noted that subjects with regular sexual partners are less likely to experience SD. Having a sexual partner with a history of drug use and not having a regular sexual partner were associated with a greater likelihood of SD. However, our population did not present any substance-dependence condition and only hypension was associated with SD in the cases and controls.

There are some limitations that should be considered when interpreting the results of our study. First, it was cross-sectional and conducted with a sample of patients attending an



**Figure 2.** Comparison of International Index of Erectile Function erectile function domain (IIEF-EF) score by age, stratified by sexual activity status, in men with sexual dysfunction. Data are presented as median (minimum to maximum) or mean ± SD.

ambulatory pain clinic (excluding patients with very severe CNP who were too sick to participate),<sup>9</sup> and patients and health care professionals are often uncomfortable discussing sexuality.<sup>79</sup> Second, sexuality is a complex process influenced by many personal and partner factors and can be influenced by many other circumstances.<sup>40</sup> Midlife is a time when many changes take place from a biopsychosocial point of view. Third, SD appears to be more commonly associated with chronic illnesses in which symptoms such as fatigue, depression, muscular weakness, and opioid drugs can affect sexual function.<sup>36,41–45</sup> Fourth, the andrology unit categorized men as controls after a structured interview, but some IIEF questionnaires were not completed (data appear as not determined in Table 1). Fifth, other determinant factors can differ according to the studied population, study design, and study approach.<sup>5,46–50</sup> Thus, in addition to opioid use, there are multiple factors that might be associated with SD in patients with CNP.<sup>51–54</sup>

Chronic pain is an international public health problem in which inadequate management leads to needless suffering, diminished quality of life, depression, anxiety, decreased sexual activity, and SD. Physicians should closely monitor patients for drug effectiveness, adverse effects, and adequacy of pain control when using long-term opioid therapy, including sexual behavior.

## ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge the help received from Dr Olga Alda (pain clinical coordinator), Mrs Raquel Martín (pain health care assistant), and Mr Carlos García-Navas (pharmacy fellow).

**Corresponding Author:** Ana-María Peiró, MD, PhD, Department of Health of Alicante, General Hospital, Alicante 03016, Spain. E-mail: peiro\_ana@gva.es

**Conflict of Interest:** The authors report no conflicts of interest.

**Funding:** Spanish Pain Society (FED2013), Miguel Hernández University of Elche (RE2620-13), and an unrestricted research grant from Bayer Hispania.

## STATEMENT OF AUTHORSHIP

### Category 1

#### (a) Conception and Design

Ana Segura; César Margarit; Ana-María Peiró

#### (b) Acquisition of Data

Raquel Ajo; Luz Martínez; Guillermina Ferrández

#### (c) Analysis and Interpretation of Data

Raquel Ajo; Ana Segura; María-del-Mar Inda; Beatriz Planelles; Angel Sánchez; Ana-María Peiró

### Category 2

#### (a) Drafting the Article

Raquel Ajo; María-del-Mar Inda; Ana-María Peiró

#### (b) Revising It for Intellectual Content

Raquel Ajo; Ana Segura; María-del-Mar Inda; Ana-María Peiró

### Category 3

#### (a) Final Approval of the Completed Article

Raquel Ajo; Ana Segura; María-del-Mar Inda; Beatriz Planelles; Luz Martínez; Guillermina Ferrández; Angel Sánchez; César Margarit; Ana-María Peiró

## REFERENCES

- Paice JA, Perry RD, Ryan WC. Altered sexual function and decreased testosterone in patients receiving intrathecal opioids. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:126-131.
- Abu R, Verheulst J, Maeyaert J, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2215-2222.
- Finch PM, Roberts LJ, Price L, et al. Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine. *Clin J Pain* 2000;16:251-254.
- Buss T, Leppert W. Opioid-induced endocrinopathy in cancer patients: an underestimated clinical problem. *Adv Ther* 2014;31:153-167.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-544.
- World Health Organization. Defining sexual health: report of a technical consultation on sexual health. Geneva: World Health Organization; 2006.
- Amble N, Williams AC, Hill P, et al. Sexual difficulties of chronic pain patients. *Clin J Pain* 2001;17:138-145.
- Paice J. Sexuality and chronic pain. *Am J Nurs* 2003;103:87-89.
- Niv D, Devor M. European Federation of IASP Chapters. Position paper of the European Federation of IASP Chapters (EFIC) on the subject of pain management. *Eur J Pain* 2007;11:487-489.
- Katz N, Mauer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009;25:170-175.
- Blesener N, Albrecht S, Schwager A, et al. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:203-206.
- Argolas A, Melis MR. Neuropeptides and central control of sexual behaviour from the past to the present: a review. *Prog Neurobiol* 2013;108:80-107.
- Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26:191-208.
- Blómel JE, Binta L, Cataldo P, et al. Índice de Función Sexual Femenina: un test para evaluar la sexualidad de la mujer [Female Sexual Function Index: a test to evaluate the sexuality of women]. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69:118-125 [in Spanish].
- Basson R, Wierman ME, van Lankveld J, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med* 2010;7:314-326.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.



17. Guñin JA, Laitman A, Nalavachu S. Opioid related endocrinopathy. *Pain Med* 2015;16(Suppl. 1):S9-S15.
18. Ajo R, Segura A, Mira L, et al. The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid associated androgen deficiency (OPAD). *Aging Male* 2016; In press.
19. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8:287-313.
20. Sun X, Li C, Jin L, et al. Development and validation of Chinese version of Female Sexual Function Index in a Chinese population—a pilot study. *J Sex Med* 2011;8:1101-1111.
21. ter Kuile MM, Brauer M, Laan E. The Female Sexual Function Index (FSFI) and the Female Sexual Distress Scale (FSDDS): psychometric properties within a Dutch population. *J Sex Marital Ther* 2006;32:289-304.
22. Revicki DA, Margolis MK, Bush EN, et al. Content validity of the Female Sexual Function Index (FSFI) in pre- and postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med* 2011;8:2237-2245.
23. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N II. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 2002;14:226-244.
24. Gerstenberger EP, Rosen RC, Brewer JV, et al. Sexual desire and the Female Sexual Function Index (FSFI): a sexual desire cutpoint for clinical interpretation of the FSFI in women with and without hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med* 2010;7:3096-3103.
25. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-830.
26. Cappelleri JC, Rosen RC. Reply to: 'The sexual health inventory for men (IIEF-5)' by JA Yorge. *Int J Impot Res* 1999;11:353-354.
27. Levis B, Burri A, Hudson M, et al; Canadian Scleroderma Research Group. Sexual activity and impairment in women with systemic sclerosis compared to women from a general population sample. *PLoS One* 2012;7:e52129.
28. Lutfey KE, Link CL, Rosen RC, et al. Prevalence and correlates of sexual activity and function in women: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Sex Behav* 2009;38:514-527.
29. Burri A, Spector T. Recent and lifelong sexual dysfunction in a female UK population sample: prevalence and risk factors. *J Sex Med* 2011;8:2420-2430.
30. Artiles-Pérez V, Gutiérrez-Sigler M, Sanfeliu-Genovés J. Función sexual femenina y factores relacionados [Female sexual function and related factors]. *Aten Primaria* 2006;38:339-344 [in Spanish].
31. Bancroft J, Loftus J, Long JS. Distress about sex: a national survey of women in heterosexual relationships. *Arch Sex Behav* 2003;32:193-208.
32. Minnen AV, Kampman KM. The interaction between anxiety and sexual functioning: a controlled study of sexual functioning in women with anxiety disorder. *J Sex Marital Ther* 2000;1:47-57.
33. Hartmann U, Helzer K, Ruffer-Hesse C, et al. Female sexual desire disorders: subtypes, classification, personality factors and new directions for treatment. *World J Urol* 2002;20:79-88.
34. Johannes CB, Clayton AH, Odom DM, et al. Distressing sexual problems in United States women revisited: prevalence after accounting for depression. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1698-1706.
35. Trajanovska AS, Vujovic V, Ignjatova L, et al. Sexual dysfunction as a side effect of hyperprolactinemia in methadone maintenance therapy. *Med Arch* 2013;67:48-50.
36. Yee A, Loh HS, Hisham Hashim HM, et al. Clinical factors associated with sexual dysfunction among men in methadone maintenance treatment and buprenorphine maintenance treatment: a meta-analysis study. *Int J Impot Res* 2014;26:161-166.
37. Deyo RA, Smith DH, Johnson ES, et al. Prescription opioids for back pain and use of medications for erectile dysfunction. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38:909-915.
38. Chou R, Turner JA, Devine EB, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:276-286.
39. Aurilio C, Ceccarelli I, Pota V, et al. Endocrine and behavioural effects of transdermal buprenorphine in pain-suffering women of different reproductive ages. *Endocr J* 2011;58:1071-1078.
40. Perez-Lopez FR, Fernandez-Alonso AM, Trabalon-Pastor M, et al; Menopause RARG. Assessment of sexual function and related factors in mid-aged sexually active Spanish women with the six-item Female Sex Function index. *Menopause* 2012;19:1224-1230.
41. Schiavuzzi PF, Wittchen SK, O'Sullivan DM. Sexual dysfunction, depression, and anxiety among patients of an inner-city menopause clinic. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19:1843-1849.
42. Uguz F, Sahingoz M, Gezginc K, et al. Quality of life in postmenopausal women: the impact of depressive and anxiety disorders. *Int J Psychiatry Med* 2011;41:281-292.
43. Fakhr A, Paikpour AH, Burri A, et al. The Female Sexual Function Index: translation and validation of an Iranian version. *J Sex Med* 2012;9:514-523.
44. Nusbaum MR, Hamilton C, Lenahan P. Chronic illness and sexual functioning. *Am Fam Physician* 2003;67:347-354.
45. Makhoul A, Kparker A, Niederberger CS. Depression and erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2007;34:565-574; vii.
46. Chedraui P, Perez-Lopez FR, San Miguel G, et al. Assessment of sexuality among middle-aged women using the Female Sexual Function Index. *Climacteric* 2009;12:213-221.
47. Lloneza P, Fernandez-Inarrea JM, Arnott B, et al. Sexual function assessment in postmenopausal women with the 15-item changes in sexual functioning questionnaire. *J Sex Med* 2011;8:2144-2151.
48. Blumel JE, Chedraui P, Baron G, et al; Colaborative Group for Research of the Climacteric in Latin A. Sexual dysfunction in

- middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 2009;16:1139-1148.
49. Chedraui P, Perez-Lopez FR, Mezones-Holguin E, et al; Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America. Assessing predictors of sexual function in mid-aged sexually active women. *Maturitas* 2011;68:387-390.
50. Graziottin A. Prevalence and evaluation of sexual health problems—HSDD in Europe. *J Sex Med* 2007;4(Suppl. 3): 211-219.
51. Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain* 2008;9:28-36.
52. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 2002;3:377-384.
53. Llaneza P, Garcia-Portilla MP, Llaneza-Suarez O, et al. Depressive disorders and the menopause transition. *Maturitas* 2012;71:120-130.
54. Yangin HB, Sozer GA, Sengun N, et al. The relationship between depression and sexual function in menopause period. *Maturitas* 2008;61:233-237.

#### SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jssm.2016.07.003>.



## 2. ARTÍCULO 2

**Ajo R**, Segura A, Inda MM, Margarit C, Ballester P, Martínez E, Ferrández G, Sánchez-Barbie Á, Peiró AM. Disfunción eréctil en pacientes con dolor crónico tratados con opioides. *Med Clin (Barc)*. 2017 Feb 21. pii: S0025-7753(17)30044-1. doi: 10.1016/j.medcli.2016.12.038. PMID: 28236471. Factor de Impacto (5 años): 1,444. Q4.







Original

## Disfunción eréctil en pacientes con dolor crónico tratados con opioides

Raquel Ajo<sup>a</sup>, Ana Segura<sup>b,c</sup>, María-del-Mar Inda<sup>a,c</sup>, César Margarit<sup>c,d</sup>, Pura Ballester<sup>a,c</sup>,  
Emi Martínez<sup>e</sup>, Guillermina Ferrández<sup>b</sup>, Ángel Sánchez-Barbide<sup>f</sup> y Ana M. Peiró<sup>c,g,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Investigación, Hospital General Universitario de Alicante (HCUA), Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación ISABRO), Alicante, España

<sup>b</sup> Unidad de Andrología, Hospital General Universitario de Alicante (HCUA), Alicante, España

<sup>c</sup> Grupo Neurofarmacología aplicada al dolor y diversidad funcional (NEO), Hospital General Universitario de Alicante (HCUA), Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-Fundación ISABRO), Alicante, España

<sup>d</sup> Unidad de Dolor (UDO), Hospital General Universitario de Alicante (HCUA), Alicante, España

<sup>e</sup> Observatorio Ocupacional, Universidad Miguel Hernández (UMH), Elche, España

<sup>f</sup> Centro de Investigación Operacional (CIO), Universidad Miguel Hernández (UMH), Elche, España

<sup>g</sup> Unidad de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante (HCUA), Alicante, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de octubre de 2016

Aceptado el 22 de diciembre de 2016

On-line el xxx

Palabras clave:

Dolor crónico

Disfunción eréctil

IEF-IF

Calidad de vida

Calidad de vida sexual

mSLQ-QOL

### RESUMEN

**Introducción y objetivo:** El dolor crónico asocia comorbilidades que condicionan la calidad de vida de los pacientes y que afectan, entre otros, a su esfera sexual. Dentro de los efectos secundarios de los analgésicos opioides destaca la disfunción eréctil (DE) debida en parte a la inhibición del eje gonadal-hipofisario-hipotalámico y al descenso de los niveles de testosterona.

**Evaluar la DE y la efectividad de su tratamiento en varones con dolor crónico tratados a largo plazo con opioides es el objetivo.**

**Material y método:** Estudio observacional prospectivo de 3 años de duración, donde se evalúa la intensidad del dolor (escala visual analógica, 0-10 cm), función eréctil (IEF-IF, rango 1-30 puntos), calidad de vida (EVA-SQ, 0-100 mm), calidad de vida sexual (mSLQ-QOL, 0-100 puntos), ansiedad/depresión (HAD, 0-21 puntos) y niveles de testosterona en pacientes que refirieron disfunción sexual (De y/o disminución de la libido). Se realizó un seguimiento de 6 meses, a cada paciente incluido, tras el tratamiento habitual en la Unidad de Andrología, valorando su respuesta con la escala de Impresión Clínica Global del Cambio (ICG-C). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y los datos fueron analizados estadísticamente con GraphPad Prism 5.

**Resultados:** Se encontró una prevalencia de DE en el 27,6% (n=106; 57 ± 12,2 años; dosis media equivalente de morfina de 103,1 ± 107,9 mg/día; 84,5% fármacos coadyuvantes). Un 42% presentó mejora significativa a los 6 meses tras ser tratados con iPDE5 (48,5%) y/o con testosterona en gel (81,8%), con resolución de la DE en el 31% (p=0,000). Se observó una correlación positiva entre el IEF y una mejora significativa de su calidad de vida sexual (55,5 ± 25,7 puntos; p=0,000) y de su ansiedad (7,4 ± 4,3 puntos; p=0,048). No se observaron cambios significativos en los niveles de testosterona, en la intensidad del dolor o calidad de vida, que se mantuvieron moderados.

**Conclusiones:** La función eréctil y la calidad de vida sexual en pacientes tratados crónicamente con opioides mejoran, junto con la ansiedad, tras su tratamiento andrológico. El abordaje de los pacientes con dolor debe incluir la historia clínica sexual por el importante impacto emocional que supone para el paciente, por el impacto sobre su calidad de vida global y por su buena respuesta clínica al tratamiento interdisciplinar.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autora para correspondencia.  
Correo electrónico: peiro.ana@igva.es (A.M. Peiró).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.038>  
0025-7753/© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



## Erectile dysfunction in patients with chronic pain treated with opioids

### ABSTRACT

**Keywords:**  
Chronic pain  
Erectile dysfunction  
IIEF-EF  
Quality of life  
Quality of sexual life  
MSLQ-QOL

**Introduction and objective:** Chronic pain is associated with comorbidities that have an impact on the quality of life of patients and, among others, affect their sexual functioning. One of the most relevant side effects of opioid analgesics is erectile dysfunction (ED), due in part to the inhibition of the gonadal-pituitary-hypothalamic axis and the decline in testosterone levels.

**To evaluate ED and effectiveness of treatment in men with chronic pain treated with long-term opioids. Material and methods:** Prospective observational study lasting 3 years, where the intensity of pain (visual analogue scale, 0-10 cm), erectile function (IIEF-EF, range 1-30 points), quality of life (EQ-VAS, 0-100 mm), quality of sexual life (MSLQ-QOL, 0-100 points), anxiety/depression (HAD, 0-21 points) and testosterone levels, was assessed in patients who reported sexual dysfunction (ED or libido modification). A 6-month follow-up was applied to each patient after administering the usual treatment in the Andrology Unit. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee and data were statistically analyzed with the GraphPad Prism 5 software.

**Results:** ED was observed in 27.6% of patients ( $n=105$ ,  $57 \pm 12.2$  years, mean dose of morphine equivalent =  $107.1 \pm 107.9$  mg/day, 84.3% adjuvant analgesics). After 6 months, 42% of patients showed a significant improvement after being treated with iPDES (48.5%) and/or testosterone gel (81.8%), with a resolution rate of 31% ( $p=0.000$ ). A positive correlation was observed between the improvement of IIEF and quality of sexual life ( $55.5 \pm 25.7$  points,  $p=0.000$ ), as well as anxiety ( $7.4 \pm 4.3$  points,  $p=0.048$ ). No significant changes were observed in the levels of testosterone, in the levels of pain nor in the quality of life, which remained moderate.

**Conclusions:** Erectile function and quality of sexual life, as well as anxiety, improved in patients treated chronically with opioids after administering andrological treatment. The management of patients with pain should include a review of their sexual health history given the significant emotional impact posed to the patient, the impact on their overall quality of life and its good clinical response to an interdisciplinary treatment.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

El dolor es un problema de salud global infravalorado durante décadas que, en nuestro país, afecta a un 20% de la población adulta de forma crónica. Pese a que cerca de la mitad reciben algún tratamiento analgésico, el 64% no logra controlarlo<sup>1,2</sup>. En ellos, la calidad de vida se ha convertido en un indicador de la evolución de su estado de salud, como expresión de una estrategia de mantener su funcionamiento vital en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses. Es por ello que atender a su calidad de vida implica considerar un gran número de factores entre los que se debería incluir también su esfera sexual<sup>3</sup>.

La disfunción sexual (DS) se caracteriza por la incapacidad para completar el acto sexual debido a una reducción en el deseo sexual, la excitación o el orgasmo e incluye la disfunción eréctil (DE)<sup>4</sup>. En algunos estudios de enfermedades reumatológicas que asocian dolor crónico se ha demostrado la asociación de la DS con la depresión, la fatiga y la movilidad reducida. Sin embargo, no hay datos claros sobre la influencia del dolor crónico y su tratamiento con fármacos analgésicos opioides a largo plazo en la DS<sup>5,6</sup>. Además, los opioides son fármacos ampliamente prescritos en las unidades especializadas de dolor (UDO). Entre sus efectos secundarios en varones se encuentran la disminución de la libido y la DE, debido al hipogonadismo producido por su influencia sobre el eje gonadal-hipofisario-hipotalámico<sup>7</sup>.

A pesar del impacto de estos síntomas en la calidad de vida de los pacientes, estos suelen pasar desapercibidos y, por lo tanto, suelen ser infradiagnosticados e infratratados<sup>8,9</sup>. Este hecho es relevante, puesto que la DE, como manifestación más frecuente de la DS en varones, es considerada como un síntoma centinela de enfermedad cardiovascular<sup>10</sup>. Actualmente, la testosterona y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDES) constituyen los fármacos de primera línea para el tratamiento de la DE<sup>11</sup>, asociados o no al tratamiento con testosterona, dependiendo de las características del paciente.

El objetivo de este análisis es conocer la prevalencia de DE en una población de varones tratados a largo plazo con opioides, por su dolor crónico, evaluando su mejora e impacto sobre la calidad de vida y estado psicológico de los pacientes.

### Material y métodos

En el estudio se incluyeron 125 pacientes varones ambulatorios de un total de 380 pacientes que fueron entrevistados en la UDO a lo largo de 3 años, y fueron remitidos de rutina a la Unidad de Andrología del Hospital General Universitario de Alicante en el marco de un estudio observacional prospectivo donde cada paciente incluido fue seguido durante 6 meses.

Los criterios de inclusión fueron: hombres adultos, heterosexuales, con dolor crónico no oncológico de acuerdo con los criterios de la Asociación Internacional del estudio del dolor<sup>12</sup>, en tratamiento crónico con opioides (más de 6 meses) y que refirieron de forma espontánea DE. Ninguno tomaba medicación de reemplazo hormonal o iPDES anteriormente. Los pacientes acudieron de manera rutinaria en 3 ocasiones a la Unidad de Andrología (vista basal, visita de seguimiento a los 3 meses y visita final a los 6 meses).

### Recogida de datos

La DE puede ser un síntoma de múltiples enfermedades por lo que se registró la presencia de enfermedades que puedan producirla (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, dislipidemia y arterioesclerosis). Todos estos datos clínicos fueron recogidos de los registros habituales en la consulta en la UDO<sup>13,14</sup>. Asimismo, se realizó una analítica convencional donde además se midieron y/o calcularon los niveles de testosterona total (TT) y su fracción libre. La TT fue medida por quimioluminiscencia mediante un inmunoanálisis (CLIA, UniCell DXI 800, Access testosterone Beckman Coulter). La testosterona libre fue

Cómo citar este artículo: Ajo R, et al. Disfunción eréctil en pacientes con dolor crónico tratados con opioides. Med Clin (Barc). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.038>



calculada determinando la TT, la sex hormone binding globulin (SHBG, «globulina fijadora de hormonas sexuales»), (nmol/l) (CLIA, UniCell DXI 800, Access testosterone Beckman Coulter) y albúmina (immunochemical systems IMAGE Beckman Coulter), empleando la ecuación  $FT = ([T] - (N \times [FT])) / (Kt \{SHBG - [T] + N[FT]\})^{15}$ . La determinación de TT se realiza de rutina durante el estudio de la DS masculina para descartar un hipogonadismo secundario según las guías clínicas<sup>16-18</sup>.

#### Variables clínicas

La evaluación de la DE se realizó según la guía clínica sobre DS masculina<sup>19</sup>. Se diferenció la DE asociada a opioides; de las alteraciones propias de la eyaculación, libido u orgasmo. Se preguntó sobre la calidad de las erecciones, las posibilidades de penetración, la capacidad de mantener la erección y su presencia en otras situaciones (matutinas, escenas eróticas, masturbación, otras parejas). Los pacientes cumplimentaron el cuestionario International Index of Erectile Function (IIEF, Índice Internacional de Función Eréctil) que consta de 15 preguntas que abarcan 5 dominios: función eréctil (IIEF-EF), función orgásmica, deseo sexual, satisfacción con la relación sexual y satisfacción global. Este cuestionario presenta una alta sensibilidad y especificidad para detectar cambios de función eréctil en respuesta al tratamiento. El grado de DE (subdominio IIEF-EF) va de 1 a 30 puntos y clasifica la DE en: severa 1-10 puntos, moderada 11-16 puntos, leve 17-25 puntos, y sin DE 26-30 puntos<sup>20</sup>.

Se analizó la intensidad del dolor empleando la escala visual analógica (EVA) donde 0 representa «ausencia de dolor» y 10 «el peor dolor posible» y cataloga el dolor como ligero ( $\leq 3$  cm), moderado (4-6 cm) o intenso ( $\geq 7$  cm). Se valoró la EVA-calidad de vida (EVA-EQ, 0-100 mm valorando desde el peor estado de salud al mejor), la Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD, «escala hospitalaria de ansiedad y depresión»: 0-21 puntos, 0-7 puntos normal, 8-10 puntos dudoso y  $\geq 11$  puntos problema) y el Sexual Life Quality Questionnaire, (sSLQ-QOL, «cuestionario sobre calidad de vida sexual»). Este último es una herramienta multidimensional en la que se pide a los pacientes y sus parejas que comparen sus experiencias antes de la aparición de la DE en 10 subescalas de evaluación: frecuencia del sexo, la duración de las relaciones sexuales, la facilidad de penetración, la facilidad de alcanzar el orgasmo, la facilidad de iniciar las relaciones sexuales, el placer de la anticipación, sentimientos sin preocupaciones durante las relaciones sexuales, placer del orgasmo, placer total y placer a su pareja. Una puntuación de 50 indica que no hay cambios,  $< 50$  y  $> 50$  puntos indican un empeoramiento o mejoría, respectivamente.

Una vez definidas las características de la DS (DE aislada o asociada a disminución de libido) se instauró tratamiento sintomático con iPDES para la DE y en aquellos casos que presentaban niveles séricos disminuidos de testosterona, se asoció el tratamiento hormonal sustitutivo. Al final del estudio, en la Unidad de Andrología, se cumplimentó la escala Impresión Clínica Global del Cambio (ICG-C) frente a la situación basal. Consta de 8 alternativas que van de 0 a 7 puntos, siendo: 0 no evaluado, 1 mucho mejor, 2 moderadamente mejor, 3 levemente mejor, 4 sin cambios, 5 levemente peor, 6 moderadamente peor y 7 mucho peor. La variable «respondedor» se obtuvo del siguiente modo:  $\leq 4$  = no respondedor;  $> 4$  = respondedor.

#### Análisis estadístico

Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar cuando siguen una distribución normal, y como mediana y P25, P75 para parámetros que no se ajusten a una distribución normal. Se empleó el test de t de Student de 2 colas para las comparaciones de medias de parámetros normales. En caso de distribución no paramétrica,

**Tabla 1**  
Descripción sociodemográfica y clínica de la población en estudio

	Total
Edad (años)	57 $\pm$ 12,2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,7 $\pm$ 4,9
Presión arterial (mmHg)	
Sistólica	131,8 $\pm$ 17,1
Diastólica	77,2 $\pm$ 10,4
Frecuencia cardíaca (lpm)	71,4 $\pm$ 13
Dosis equivalente de morfina diario (mg/día)	107,1 $\pm$ 107,8
Fármacos coadyuvantes (8 prescripciones)	84,3%
Anticonvulsivos	63,9%
Antidepresivos	38,9%
Anestésicos	25,5%

Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o como %.

se empleó el test de U de Mann-Whitney. Además, se realizó un test de comparaciones múltiples (ANOVA) y una regresión logística para intentar generar un modelo de predicción de riesgo. Las correlaciones se llevaron a cabo siguiendo Spearman o Pearson donde se cuantificó un efecto débil si  $r < 0,20$ , moderado si  $r > 0,30-0,49$  y fuerte si  $> 0,50$ . Todo el análisis estadístico se realizó mediante el programa GraphPad Prism 5 para Windows. Se estableció el nivel de significación estadística cuando  $p \leq 0,05$ .

#### Consideraciones éticas

El presente estudio fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como Estudio Postautorización de Seguimiento Prospectivo. Fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante y por el Comité Autonómico de Estudios Postautorización de la Comunidad Valenciana. El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con la Ley 14/2007, del 3 de julio, de Investigación Biomédica, la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en esta materia, y los datos fueron tratados cumpliendo con el artículo 7 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Todos los pacientes incluidos en el estudio otorgaron el consentimiento informado por escrito.

#### Resultados

La tabla 1 y la tabla 2 resumen los datos sociodemográficos, analíticos y clínicos de la población en estudio.

A lo largo de los 3 años de seguimiento en la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Alicante, se encontró una prevalencia de DS en un 33% (125/380 pacientes) de los casos que refirieron disminución en la libido y/o DE de y fueron remitidos a la Unidad de Andrología. De ellos, se confirmó la DE en un 27,6% (105/380 pacientes).

La duración media del dolor en tratamiento crónico con opioides fue de 5 años y 6 meses (dosis equivalente de morfina media 107,1  $\pm$  107,9 mg/día), con una intensidad de dolor y calidad de vida moderada (EVA basal 5,8  $\pm$  2,6 cm y EVA-EQ 48,5  $\pm$  25,7 mm). La mayor parte de ellos (84,3%) recibía medicación coadyuvante, mayoritariamente anticonvulsivos (63,9%), antidepresivos (38,9%) y/o ansiolíticos (23,5%). Los pacientes fueron remitidos a la Unidad de Andrología donde fueron tratados con iPDES (48,5%) y/o con testosterona en gel (81,8%). A lo largo de las visitas del estudio se perdió a un total de 50 pacientes (48%): durante el seguimiento (28,5%, n = 30), por enfermedades concomitantes (7%, n = 9), retirada del consentimiento por parte del paciente (7%, n = 9) o fallecimiento (2%, n = 2).

La muestra final a los 6 meses fue de 55 pacientes. Un 31% de estos mejoraron significativamente de su DE y sin DE al final del

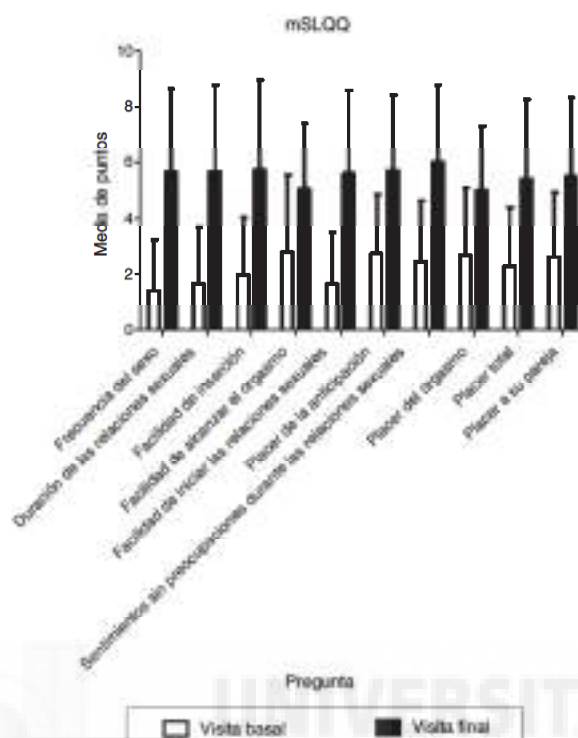


Figura 1. Evaluación de la calidad de la vida sexual de los pacientes en la visita basal y a los 6 meses (visita final).

Tabla 2  
Comparación de los resultados obtenidos en la visita basal y en la visita final a los 6 meses de tratamiento andrológico

	Visita basal	Visita final	p
EVA (cm, 0-10)	5,8 ± 2,6	5,5 ± 2,6	0,301
EVA-EQ (mm, 0-100)	48,5 ± 25,7	44,4 ± 25,0	0,257
HAD ansiedad (0-21 pts)	5,1 ± 5,3	7,4 ± 4,3	<b>0,048</b>
Negativo	40,6%	55,7%	
Dudoso	20,3%	18%	
Positivo	39,1%	26,2%	
HAD depresión (0-21 pts)	8 ± 5	8,5 ± 4,2	0,072
Negativo	44,9%	55,7%	
Dudoso	33,2%	23%	
Positivo	31,9%	21,3%	
mSLQ-QOL (0-100 pts)	22,3 ± 15,9	55,5 ± 25,7	<b>0,000</b>
IIEF (1-75 pts)	29,2 ± 16,8	46,8 ± 20,5	<b>0,000</b>
IIEF-EF (1-30 pts)	10,6 ± 8,5	19 ± 9,8	<b>0,000</b>
Normal	7%	38%	
Leve	20,3%	28%	
Moderada	9%	10%	
Severa	64%	24%	
Testosterona total (rango 3-10 ng/ml)	3,4 ± 1,6	4,6 ± 2,3	0,126
Testosterona libre (rango 5,5-70,8 ng/ml)	28,2 ± 13,9	33,7 ± 21,2	0,651

p-valor <0,05 en negrita.

estudio hubo un 38%. De hecho, solo persistía un grado DE severa en el 24%, moderada en el 10% y leve en el 28%, cifras significativamente inferiores frente a los valores basales ( $p=0,000$ ). El resto de los dominios del cuestionario IIEF mejoró a los 6 meses de tratamiento entre un 56,5-80,4%; función orgásmica  $4,52 \pm 3,98$  vs.  $7,59 \pm 3,76$ ; dominio de deseo sexual  $4,43 \pm 2,23$  vs.  $6,15 \pm 2,13$ ; la satisfacción con la relación sexual  $3,61 \pm 3,18$  vs.  $8,02 \pm 3,78$ ;

y la satisfacción global fue  $4,63 \pm 2,14$  vs.  $6,72 \pm 2,11$  puntos. La figura 1 muestra también una mejora significativa de la calidad de vida sexual en todos sus dominios (mSLQ-QOL  $55,5 \pm 25,7$  puntos;  $p=0,000$ ). Dicha mejoría de la función sexual se hizo de modo independiente a los niveles de la TT y libre, que no se modificaron significativamente en la visita final frente a la basal, aunque tendieron a ser mayores en la visita final a los 6 meses del seguimiento ( $4,6 \pm 2,3$  ng/ml y  $33,7 \pm 23,2$  ng/ml, respectivamente,  $p=0,126$ ). Los pacientes refirieron estar mucho mejor (29,8%), moderadamente mejor (16,3%), levemente mejor (19,3%) y sin cambios (17,5%) al final de la muestra que acabó el estudio.

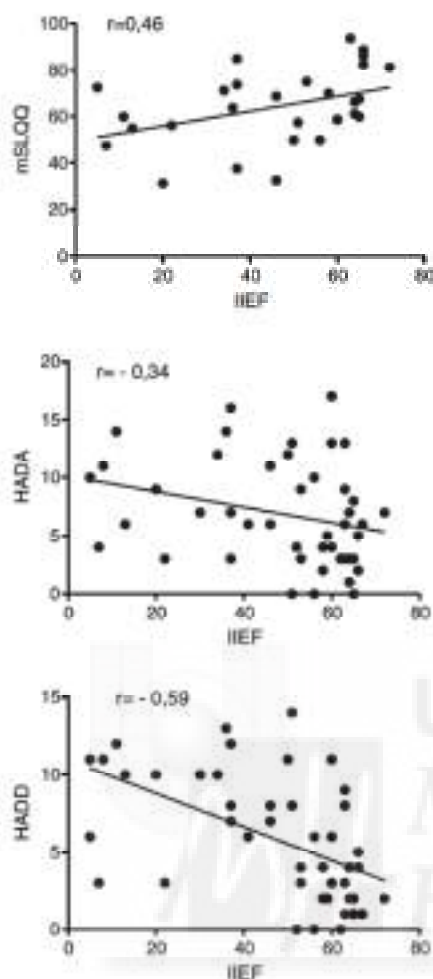
La figura 2 muestra cómo a medida que la función sexual mejora existe una correlación positiva moderada con una mejora de la calidad de vida sexual ( $r=0,46$ ;  $p<0,05$ ), de la ansiedad ( $r=-0,34$ ;  $p=0,048$ ) y de la depresión ( $r=-0,59$ ;  $p=0,05$ ). No hubo cambios en su nivel de dolor ni en su calidad de vida.

Los resultados de la regresión logística, muestran que los pacientes con una mayor calidad de vida sexual, tienen más probabilidades de ser respondedor según la escala ICG-C (OR = 1,191; IC95% = 1,073-1,434;  $p=0,011$ ). Del mismo modo, los que presentan una mayor puntuación en el test IIEF (OR = 1,086; IC95% = 1,021-1,188;  $p=0,021$ ) y en la subescala IIEF-EF (OR = 1,183; IC95% = 1,038-1,419;  $p=0,025$ ).

Los datos se analizaron según el grupo de tratamiento (testosterona sola o en combinación con iPDE5). Los pacientes tratados solo con testosterona presentaron puntuaciones significativamente más altas en el test IIEF (mediana [rango intercuartílico] testosterona vs. testosterona más iPDE5: 63 [52,25-66] vs. 51 [41,50-58] puntos,  $p=0,036$ ) y en la subescala IIEF-EF (27,00 [22,50-29,00] vs. 20,00 [14,50-22,50] puntos,  $p=0,018$ ). En el resto de variables clínicas no hubo diferencias significativas entre los 3 grupos de tratamiento.

Cómo citar este artículo: Ajo R, et al. Disfunción eréctil en pacientes con dolor crónico tratados con opiáceos. Med Clin (Barc). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.038>





**Figura 3.** Correlación de la calidad de la vida sexual (mSLOQ), ansiedad (HADA) y depresión (HADD) de los pacientes en función de su disfunción sexual a los 6 meses del tratamiento andrológico.

### Discusión

Nuestro estudio ha analizado el cambio en los síntomas de la DE en hombres con dolor crónico, que están siendo tratados con opioides a largo plazo. En consonancia con la literatura médica, encontramos que la DE era muy frecuente, con una prevalencia del 27,3%. Al examinar el cambio de los síntomas tras 6 meses de tratamiento andrológico, hallamos que la función eréctil y la calidad de vida sexual y global mejoraron significativamente. Esta mejora de la función eréctil se correlacionó con un incremento significativo de la calidad de vida sexual, con una menor ansiedad y depresión.

Los datos de prevalencia concuerdan con la línea de trabajo activa en nuestro grupo basada en la notificación de DS por parte del paciente en la UDO que se encuentra en alrededor del 33%. Su presencia es significativamente mayor en varones que en mujeres (33 vs. 25%, respectivamente,  $p < 0,05$ ), a pesar de tener pareja estable más frecuentemente (84 vs. 70%,  $p = 0,03$ ) y una vida sexual más activa (69 vs. 34%, respectivamente,  $p = 0,00$ )<sup>21</sup>. La prevalencia específica del 27,6% de DE hallada en nuestra población es mayor

que la observada en la población española analizada en el estudio Epidemiología de la DE Masculina (muestra de 2.476, rango edad 25 y 70 años) donde se refiere un 19% de DS (un 16% leve, un 2% moderada y un 1% severa)<sup>22</sup>. Estas diferencias probablemente se deban a que la población con dolor crónico, y más tratados a largo plazo con opioides, es más vulnerable a esta enfermedad por su edad, su condición dolorosa, las comorbilidades que presentan y su tratamiento farmacológico habitual.

En este sentido, existe un amplio estudio realizado en EE. UU., el Massachusetts Male Aging Study<sup>23</sup>, donde fueron estudiados 1.290 varones de entre 40 y 70 años, observándose una prevalencia de DE del 52% (el 17% leve, el 25% moderada y el 10% severa)<sup>23,24</sup> la cual se incrementaba conforme aumentaba la edad. Entre los 40 y 70 años, la prevalencia de DE de cualquier grado sería del 26%, existiendo una alta correlación entre la presencia de problemas reumáticos (OR = 2,4), administración de tratamientos psiquiátricos (OR = 2,3) y ansiolíticos (OR = 2,8). Es decir, los varones que toman este tipo de tratamientos tienen más del doble de posibilidades de padecer DE<sup>14,25</sup>. En nuestra población no se demostró dicha correlación con la medicación coadyuvante, aunque sí se asoció a edades mayores de 65 años.

En otras enfermedades asociadas a dolor crónico como la espondilitis anquilosante, el estado psicológico presenta una estrecha interacción con la intensidad del dolor y la calidad de vida de los pacientes. En el trabajo de Baysal et al.<sup>26</sup>, el análisis de regresión logística multivariante reveló que la depresión (OR = 6,84), y la intensidad del dolor (OR = 1,03) eran factores de riesgo, independientes, para las puntuaciones de ansiedad (OR = 1,36) y calidad de vida (OR = 1,24)<sup>27-29</sup>. Nuestros datos apoyan la relación de la mejora de la DS con un incremento de la calidad de vida sexual, con la disminución de la ansiedad y depresión, sin cambios en los niveles de testosterona.

El hipogonadismo es un efecto adverso común que se presenta como consecuencia del tratamiento a largo plazo con analgésicos opioides y que está infradiagnosticado, pudiendo ser tratado con una terapia adecuada de reemplazo hormonal. Podría ser lógico que cualquier agente que reduzca la testosterona sérica o inhiba la acción periférica de esta o de la dihidrotestosterona ejerciese un efecto negativo sobre la erección<sup>30</sup>. Sin embargo, existe cierta controversia en esta relación, bien documentada por el Massachusetts Male Aging Study. En nuestro estudio, la mejoría de la función sexual se hizo de modo independiente de los niveles de la testosterona que no se modificaron significativamente en la visita final frente a la basal pese al tratamiento de sustitución con testosterona. Sin embargo, el grupo que recibió solo testosterona mostró una mejoría significativamente mayor de su función eréctil que en su combinación con iPDES. Estos datos deben observarse con cautela debido a las limitaciones que se citan a continuación.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra su naturaleza observacional, la pérdida de pacientes que se podría asociar a patrones de peor respuesta, la complejidad del proceso doloroso y la polifarmacia que reciben, estando muchos de estos medicamentos sin registrar en el sistema de prescripción informatizada de nuestro sistema de salud. Otro tema a estudiar es la influencia de la variación interindividual en la respuesta al tratamiento andrológico, sobre todo al iPDES. Este medicamento produce, al igual que la óxido nitrato, un incremento en la concentración intracelular de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) que produce el secuestro del calcio intracelular en el retículo endoplásmico y bloquea la entrada de calcio por la inhibición de sus canales, conduciendo a una relajación del músculo liso. Cuando se vuelve al estado de flacidez, el GMPc es hidrolizado a GMP por el iPDES<sup>31</sup>. Uno de los polimorfismos clínicamente relevantes más estudiados en este sistema se encuentra en la región promotora del gen eNOS (T786C), y está frecuentemente asociado al desarrollo de enfermedades coronarias<sup>32</sup>. Dentro de las ventajas del estudio se encuentra su larga duración

y la implicación del paciente en la notificación de la DS, así como haber generado un tratamiento interdisciplinar con la Unidad de Andrología puesto que tanto la función como la calidad de vida sexual en pacientes tratados crónicamente con opioides mejoran, junto con la ansiedad, tras su tratamiento andrológico.

Debido a que uno de cada 3 pacientes varones con dolor crónico refieren espontáneamente algún problema relacionado con su esfera sexual y a la buena respuesta andrológica, su abordaje interdisciplinar debería incluir el tratamiento de la DS y de la DE, como parte de su abordaje farmacológico. Se requieren más estudios que confirmen estos datos en otras poblaciones con dolor y que también incluyan a las mujeres en su análisis.

#### Financiación

Fundación Española de Dolor por la Ayuda a Proyectos de Investigación (2012 y 2015), Universidad Miguel Hernández (UMH) por la ayuda a la realización de prácticas en Departamentos (2013) y a la Fundación para el Fomento de la Salud en la Comunidad Valenciana (C-01 2011).

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

#### Agradecimientos

Nos gustaría agradecer las becas recibidas desde la Sociedad Española del Dolor (PED-2013) y de la Universidad Miguel Hernández de Elche (RE2620-13). A la Dra. Olga Alda (Coordinadora clínica UDO), Aux. Raquel Martín (Auxiliar UDO) y Ldos. Carlos García-Navas, Marta Puerto y Piedad Ortega (alumnos internos, Facultad de Farmacia, Universidad Miguel Hernández, Elche) por su soporte clínico. A Javier Muriel (Investigador predoctoral) por el soporte en el análisis estadístico.

#### Bibliografía

1. Carrera L, Ballina J, Gabriel R, Laffin A, Group ES. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1040-5.
2. Breivik H, Collett B, Vestavik A, Cohen R, Gullacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287-333.
3. Kuc N. The impact of pain management on quality of life. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24:518-47.
4. Araujo DB, Borba EF, Abdo CH, Souza Lde A, Goldenstein-Schulberg C, Chahud WH, et al. Sexual function in rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port*. 2010;35:16-23.
5. Cakar E, Dincer U, Kiralp MZ, Taskayatan MA, Yasar E, Bayraktar ED, et al. Sexual problems in male ankylosing spondylitis patients: Relationship with functionality, disease activity, quality of life, and emotional status. *Clin Rheumatol*. 2007;28:1607-13.
6. Helland V, Kjekshus L, Steen E, Kvien TK, Haage MH, Dagfinrud H. Rheumatic diseases and coxality: Disease impact and self-management strategies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:143-50.
7. Centre NI. Prescriptions dispensed in the community, statistics for 1998 to 2009. England 2009. [consultado 15 Sep 2016]. Disponible en: <http://www.ic.nhs.uk/pubs/presdisp/98-08>.

8. Vining C, van thorn SH, O'Dell LE, Lufky R, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev*. 2010;31:98-132.
9. Furlax AD, Sandover JA, Malin-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: A meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*. 2006;174:1589-94.
10. Gruber TE, McClain KD, Kramer-Levin D. Endocrine screening for sexual dysfunction using free testosterone determinations. *J Urol*. 1996;156:485-8.
11. Bookell M, Gopi-Athan S, Gargal JC, Allen NJ, Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. *Br J Urol*. 1996;78:237-81.
12. Merskey H, Bogduk N, editors. *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
13. Chan J, Carson CC 3rd. Physician-patient dialogue and clinical evaluation of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2001;28:249-58, viii.
14. Pérez-Romero FL. Déficit de testosterona y disfunción eréctil en pacientes con síndrome metabólico. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid; 2011.
15. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;64:2006-72.
16. Danilova P, Koenigsberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract*. 2010;64:682-96.
17. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1995-2010.
18. Kirby CR, Flewman L, Giles C. GP management of erectile dysfunction: The impact of clinical audit and guidelines. *Aust Fam Physician*. 2009;38:637-41.
19. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, Hatzimavroudis K, Montorsi F, Pryor J, et al. EAU Guidelines on erectile dysfunction: An update. *Eur Urol*. 2006;49:806-15.
20. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999;11:339-26.
21. Ajo R, Segura A, Inda MD, Planells B, Martínez E, Ferrández G, et al. Opioids increase sexual dysfunction in non-cancer pain patients. *J Sex Med*. 2010;13:1277-86.
22. Martín-Rodríguez A, Sánchez-Cruz JI, Sierra de Tejada I, Rodríguez-Vela L, Jiménez-Cruz F, Barja-Rodríguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: Results of the Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina Study. *J Urol*. 2001;166:569-74, discussion 74-5.
23. Teitman HA, Collette J, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994;151:54-63.
24. Impotence. National Institutes of Health Consensus Statement 1992; 10:1.
25. Rodríguez Vela L. Impotencia e hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:534-6.
26. Baynal D, Dumay B, Eray Y, Akay Z, Senel E, Nas K, et al. Relationship between psychological status and disease activity and quality of life in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23:795-800.
27. Miyamoto Y, Saito Y, Nakayama M, Shimazaki Y, Yoshimura T, Yoshimura M, et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing A-788T>C mutation associated with coronary spastic angina. *Hum Mol Genet*. 2000;9:2629-37.
28. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimazaki Y, Kugiyama K, Ogawa H, et al. T-788>C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*. 1999;99:2864-70.
29. Silva PS, Sacchini R, Gomes Vde A, Tansu-Santos JL. Pharmacogenetic implications of the eNOS polymorphisms for cardiovascular action drugs. *Ang Res Cardiol*. 2011;50:e27-34.
30. Ajo R, Segura A, Mira L, Inda MM, Arjante R, Sánchez-Barbée Á, et al. The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid-associated androgen deficiency (OPAD). *Aging Male*. 2010;1-18.
31. Rodríguez Vela L, Gómez-Farrá A, Pascual-Reguero D, Boja Sanz LA. Disfunción eréctil. *Actas Urol Esp*. 2002;26:967-90.
32. Segura A, Ajo R, Ballester P, Abalgari I, Ferrández G, Martínez E, et al. Farmacogenética, disfunción eréctil y opioides en el tratamiento del dolor crónico. *Clinical Findings (in press)*. 2016.

### 3. ARTÍCULO 3

**Ajo R**, Segura A, Mira L, Inda MM, Alfayate R, Sánchez-Barbie A, Margarit, C, Peiró AM. The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid associated androgen deficiency (OPIAD). *Aging Male*. 2017 Mar;20(1):1-8. doi: 10.1080/13685538.2016.1185408. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27750480. Factor de impacto (5 años): 1,637. Q3.











## The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid-associated androgen deficiency (OPIAD)

Raquel Ajo, Ana Segura, Laura Mira, María-del-Mar Inda, Rocío Alfayate, Angel Sánchez-Barbie, César Margarit & Ana M. Peiró

To cite this article: Raquel Ajo, Ana Segura, Laura Mira, María-del-Mar Inda, Rocío Alfayate, Angel Sánchez-Barbie, César Margarit & Ana M. Peiró (2016): The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid-associated androgen deficiency (OPIAD), The Aging Male, DOI: 10.1080/13685538.2016.1185408

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/13685538.2016.1185408>

 View supplementary material [↗](#)

 Published online: 18 Oct 2016

 Submit your article to this journal [↗](#)

 Article views: 4

 View related articles [↗](#)

 View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at  
<http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=itam20>



## ORIGINAL ARTICLE

## The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid-associated androgen deficiency (OPIAD)

Raquel Ajo<sup>1</sup>, Ana Segura<sup>2</sup>, Laura Mira<sup>3</sup>, Maria-del-Mar Inda<sup>1</sup>, Rocio Alfayate<sup>4</sup>, Angel Sánchez-Barbide<sup>5</sup>, César Margarit<sup>6</sup>, and Ana M. Peiró<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Research Unit, Foundation for the Promotion of Health Research and Biomedicine of Valencia (FISABIO), Alicante, Spain; <sup>2</sup>Andrology Unit, University General Hospital of Alicante (HGUJA), Alicante, Spain; <sup>3</sup>Occupational Observatory, University Miguel Hernández of Elche (UMH), Alicante, Spain; <sup>4</sup>Hormones Laboratory, HGUJA, Alicante, Spain; <sup>5</sup>Computational Research Center, UMH, Alicante, Spain; <sup>6</sup>Pain Unit, HGUJA, Alicante, Spain; and <sup>7</sup>Clinical Pharmacology, HGUJA, Alicante, Spain

## Abstract

**Background:** Opioids are an effective treatment for chronic non-malignant pain (CNP). Long-term use risks and side effects such as opioid-induced androgen deficiency (OPIAD) exist. This could be measured by saliva testosterone (Sal-T).

**Objectives:** To evaluate OPIAD in long-term opioid use in CNP patients.

**Methods:** A cross-sectional study included CNP male outpatients under opioid treatment. Total-Testosterone (Total-T), Free-Testosterone (Free-T), Bio-Testosterone (Bio-T) and Sal-T were measured. Correlations were calculated by Spearman's rho (SPSS 20).

**Results:** From 2012 to 2014, 134 from 249 (54%) consecutive male outpatients reported erectile dysfunction (ED), 37% of them related to opioids and 19% evidenced OPIAD. A total of 120 subjects (94 cases and 26 matched-controls) were included. A significantly lower luteinizing hormone, Total-T and Free-T were found, as well as, a significant correlation between Sal-T and Total-T ( $r = 0.234$ ,  $p = 0.039$ ), Bio-T ( $r = 0.241$ ,  $p = 0.039$ ), IIEF ( $r = 0.363$ ,  $p = 0.003$ ) and HAD-anxiety ( $r = -0.414$ ,  $p = 0.012$ ) in OPIAD patients. Sal-T levels were significantly lower in patients with severe-moderate ED versus mild ED ( $p = 0.045$ ) and in patients with severe ED versus moderate-mild ED ( $p = 0.036$ ).

**Conclusions:** These data demonstrate the high prevalence of ED in long-term use of opioids, part of this is associated to OPIAD, which can be tested by Sal-T as a non-invasive approach.

## Keywords

Salivary testosterone, sexual dysfunction, erectile dysfunction, opioids, chronic pain, OPIAD

## History

Received 4 November 2015

Revised 15 April 2016

Accepted 29 April 2016

Published online 10 October 2016

## Introduction

Opioid therapy is one of the most effective forms of analgesia currently. Chronic pain adult males exposed to long-use prescription opioids, increase the risk of opioid adverse events such as androgen deficiency (OPIAD) [1-4]. This syndrome is characterized by an inadequate production of sex hormones, particularly testosterone. Symptoms that may manifest include reduced libido, erectile dysfunction (ED), fatigue, hot flashes, anxiety and depression [5,6]. None of these signs and symptoms are specific of OPIAD but may raise suspicion. In fact, opioid-induced endocrinopathy should be considered in any patient receiving daily opioid treatment in an amount equivalent to 100 mg of morphine or more [7]. Patients should be asked routinely about symptoms suggestive of sex hormone deficiency before treatment and at regularly

scheduled follow-up medical visits. However, despite its high frequency, OPIAD is rarely considered for treatment, that usually consist in androgen replacement for males and dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for females [8], and, prevalence of abnormally low serum testosterone levels has historically been scarcely reported, roughly 6% in urology clinics [9-11]. Furthermore, it is well known, that low levels of testosterone in men are related to a higher risk of cardiovascular disease and a decreased survival [12-15].

Serum testosterone concentration is the principal laboratory test used to diagnose male OPIAD. There is no consensus as to when laboratory tests should be ordered, but it is reasonable to do so when patients report one or more suggestive symptoms [16]. Recently, salivary testosterone (Sal-T) has been suggested as a biomarker for androgen deficiency diagnosis [17]. Saliva is a widely accepted sample source for steroid analysis and offers a non-invasive and stress-free, alternative to plasma and serum [18]. In healthy adult men, testosterone circulates in plasma either free

Address for correspondence: Dra. Ana M. Peiró, Clinical Pharmacology Unit, Hospital General Universitario de Alicante, c/Pintor Bocca, 12, 03010 Alicante, Spain. Tel/Fax: +34 96 591 3868. E-mail: peiro\_ana@gva.es



(Free-T, 2.2%) or bound to serum proteins (albumin, sex hormone binding globulin (SHBG); Total-T, 44%) [19,20], and a highly significant correlation between Sal-T, Total-T and Free-T has been described in eugonadal and hypogonadal men with normal renal function [21,22]. Unfortunately, the usefulness of Sal-T was not further investigated in male sexual dysfunction with androgen deficiency.

The aim of this study was to investigate if Sal-T could become a reliable non-invasive tool to screen androgen deficiency. For this purpose, the following steps were performed: (i) to establish the correlation of Sal-T with circulating Total-T; (ii) to determine the correlation of Sal-T with clinical parameters such as International Index of Erectile Function questionnaire scores (IIEF) and (iii) to detect androgen deficiency through Sal-T analysis.

## Methods

This protocol was approved by the Ethics Committee for Clinical Research of the University General Hospital of Alicante (Spain). All participants signed informed consents before enrolment in study protocols, and the study were performed according to the Declaration of Helsinki.

### Chronic pain patients and controls

A cross-sectional study was developed for two years including consecutive 249 chronic non-cancer pain (CNP) male outpatients with long-use of opioids that spontaneously reported ED; together with 26 controls with the same characteristics and geographical areas but without spontaneous ED report. All subjects came from the Clinic Pain Unit of University General Hospital of Alicante (Spain). Salivary and blood samples from subjects' antero-cubital vein were drawn in the morning.

Inclusion criteria were: adult CNP male patient's diagnosed according to International Association for the Study of Pain (IASP)'s criteria [23], receiving oral and/or transdermal opioid treatment for at least one year, and with spontaneous ED in heterosexual patient's reports. Patients with apparent infections, other inflammatory diseases, malignancies or use of testosterone, glucocorticoids, bisphosphonates, calcitonin or parathyroid hormone were excluded from the study. None of the patients were taking hormone medication (supplementation or deprivation) or phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors.

### Data collection

All the data provided were collected as part of the routine clinical procedure and in line with current guidelines. ED was recorded based on patient's spontaneous notification in routine clinical controls. A physical exam was performed including body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>), blood pressure (mmHg), heart rate (bpm) and the most common comorbidities (hypertension, diabetes, dyslipidaemia or obesity). Baseline socio-demographic and lifestyle characteristics were recorded together with familiar medical history and current intake of abuse drugs including alcohol and nicotine (Table 1 and Supplementary Table 1).

Pain severity was determined using a commonly used self-reported Visual Analogue Scale (VAS), with 0 indicating 'no pain', and 10 indicating 'the worst possible pain'. Based on

this, the pain severity in individuals was classified as mild (VAS  $\leq 3$  cm), moderate (VAS 4–6 cm) or severe (VAS  $\geq 7$  cm). Quality of life standardized measures developed by the EuroQol Group (EQ-VAS) were used in this study. Scores ranged from 0 (the worst health status) to 100 (the best health status). A pain expert psychologist evaluated psychological health by Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD). The HAD is comprised of two subscales, Depression and Anxiety. Each subscale has a score ranging from 0 to 21. Items are rated on a four-point Likert-type scale ranging from 0 to 3, generating a scale range of 0–42 points, with higher scores representing greater symptom severity. Scores of 0–7 indicate normal levels; 8–10 indicate borderline abnormal anxiety and depression levels and 11–21 suggest abnormal levels of anxiety and depression.

Patients who reported ED were routinely derived to Andrology Unit for correct physical examination to confirm ED according to the Standard Operating Procedures in Sexual Medicine [24] and International Classification of Diseases (ICD) [25]. Only heterosexual patients were included in this study, to make the results more comparable and to prevent possible bias using the IIEF questionnaire (range 5–75 scores). This questionnaire has 15 items that evaluate different sexual aspects, the most important being Erectile Function domain (IIEF-EF), with a range from 0 to 30 scores which classifies EF as 0–10 severe, 11–16 moderate, 17–25 mild and  $\geq 26$  normal [26].

### Sample collection

Salivette® system was used. It was used for the saliva sample with each swab placed beneath the tongue for at least 3 min. All subjects were instructed not to brush their teeth 2 h prior to saliva collection. Then, salivettes were centrifuged at 570  $\times$  g for 2 min and supernatants were frozen at  $-20^{\circ}\text{C}$  until processing. Salivary testosterone levels were analysed.

Blood samples were drawn in the morning, after overnight fast, for determination of blood glucose, urea, creatinine, uric acid, total cholesterol, high and low density lipoprotein cholesterol (HDL-cholesterol and LDL-cholesterol), triglycerides, total bilirubin, alanine amino transferase (ALT), aspartate amino transferase (AST), gamma glutamyltransferase (GGT), albumin, total proteins, prostate specific antigen (PSA), thyroid stimulating hormone (TSH), follicular stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin, total testosterone, SHBG and total testosterone.

To minimize pre-analytical errors, saliva was discarded if contaminated with blood.

### Hormone variables

Total serum testosterone can be divided into three components; roughly half of testosterone is bound to the carrier molecule sex hormone-binding globulin (SHBG), almost all of the remainder is bound to albumin, and 1–2% is unbound or free. Testosterone binds so tightly to SHBG that it is functionally unavailable to cells. In contrast, albumin-bound testosterone dissociates readily, meaning that this component and the free component are available for cells. The term 'bioavailable testosterone' (Bio-T) refers to a combination of the albumin-bound and free portions [27].

Table 1. Summary of clinical and socio-demographical characteristics of the participants.

Parameter	Total (n = 120)	Control (n = 26)	Erectile dysfunction (n = 94)		p values
			No OPIAD (n = 76)	OPIAD (n = 18)	
Age (years)	58.8 ± 5.8	55.9 ± 14.7	59.8 ± 12.3	58.5 ± 10.3	0.402
Smoke status (%)	31%	35%	29%	33%	0.893
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.3 ± 5.2	27.6 ± 4.9	29.1 ± 4.8	32.5 ± 5.7	<b>0.014</b>
Comorbidity (%)	85%	81%	86%	89%	0.499
Total daily opioid dose (mg/day)	113.4 ± 101.8	106.0 ± 64.5	106.2 ± 97.2	153.5 ± 150.8	0.278
Adjuvants	85%	77%	85.5%	94.4%	0.196
Anticonvulsants	70%	68%	67.1%	66.7%	0.924
Antidepressants	39.2%	30.7%	85.5%	50%	0.287
Anxiolytics	22.5%	19.2%	22.3%	27.7%	0.655

The *p*-values <0.05 are highlighted in bold.

Total-T was measured by chemiluminescent immunoassay (CLIA, UniCel DXI 800, Access testosterone Beckman Coulter). Free-T was calculated by determining Total-T, SHBG (nmol/L) and albumin (kinetic nephelometry, immunochemical systems IMMAGE Beckman Coulter), from the equation  $FT = ([T] - (N \times [FT])) / (Kt [SHBG - T] + N[FT])$ , where *Kt* (10<sup>9</sup> L/mol) is the association constant of SHBG for T, and *N* = (*Ka*[3.6 × 10<sup>4</sup> L/mol, association constant of albumin for T] × *Ca* [albumin concentration, g/L]) + 1, as described by Vermeulen et al. [28].

Bio-T was calculated by adding to the Free-T the testosterone bound to albumin, obtained by the product of *KaCa* and Free-T. Sal-T was measured by a radioimmunoassay (RIA) for the quantification of Total-T in serum (Coat-A-Count, Siemens) with some in-house modifications in order to adapt it to saliva. In order to increase the sensitivity, the overnight incubation time was prolonged, the reaction volume increased and the calibration curve adapted after successive dilutions of the lower concentration calibrator, achieving an analytical sensitivity of 34 pg/ml and an intraserial CV of 7.9%.

### Statistics

Data were expressed as mean ± standard deviation when normally distributed and as median (nonparametric distribution) for parameters with non-normal distribution, unless otherwise specified [29]. Differences were evaluated with one-way analysis of variance or Kruskal-Wallis test, according to normality. Correlations were assessed using Spearman's or Pearson's method when not normally or normally distributed, respectively. Unpaired two-sided Student's *t*-tests were used for comparison of means of normally distributed parameters. In all other cases, Mann-Whitney *U* test was used for comparisons between groups. Stepwise multiple linear or logistic regressions were applied for multivariate analysis, for continuous or categorical dependent variable, respectively. All statistical analyses were performed on SPSS (Statistical Package for the Social Sciences; Chicago, IL) for Windows v20. The level of statistical significance was *p* <0.05.

### Results

From 1 May 2012 to 27 July 2014, a total of 747 (249 males, 33%) consecutive patients with long-use of opioids were nursed at the Clinic Pain Unit of University General Hospital of Alicante. In global, 54% (134/249) reported spontaneous ED.

Forty of them (30%) were excluded by previously diagnosed hypogonadism or renal insufficiency, hepatic impairment, major psychiatric disorders, and other reasons for ED or chronic debilitating diseases. Patients were also excluded if they were not engaged in steady heterosexual activity.

Finally, a total of 94 patients with ED (37%) were included in the present study (cases, 59.5 ± 11.8 years, 19% OPIAD). Also, 26 non-ED patients (controls, 55.9 ± 14.7 years, *p* = 0.402) were retrieved, according to routine pain screenings. The baseline socio-demographic and clinical characteristics of the participants are reported in Table 1.

All subjects (*n* = 120) had documented history of chronic pain with a median duration of 5.5 years and were under long-use of opioid treatment. The most common comorbidity was dyslipidemia (56%, total cholesterol 180 ± 40 mg/dl), followed by hypertension (40%, blood pressure 132/76 mmHg), diabetes (22.3%, fasting glucose 132 ± 36 mg/dl) and obesity (46%, BMI >30). Patients use: 74% major opioids, 34% tramadol, 40% analgesic, 84% adjuvant drug (most prevalent, 39% antidepressants and 70% anticonvulsants, Supplementary Table 1).

Analysis of pain intensity (VAS), mean quality of life-VAS, HAD-anxiety, HAD-depression, IIEF and IIEF-EF for ED cases and controls are reported in Table 2. In general, pain intensity was mostly severe-moderate with a mean of 5.8 ± 2.5 cm (22% mild, 37% moderate, 41% severe). Most subjects present a normal or borderline result in the HAD-anxiety questionnaire (41% normal, 21% borderline case, 38% case) and depression-HAD (46% normal, 25% borderline case, 29% case). IIEF and IIEF-EF were significantly lower in patients with ED, and especially in patients presenting OPIAD (*p* <0.05). Most of the patients with ED presented an IIEF-EF score that corresponds to severe conditions (68% severe, 10% moderate, 22% mild).

Blood analysis and Sal-T levels are summarized in Table 3. Total-T, Free-T, SHBG and Sal-T levels were lower in patients presenting OPIAD (Table 3). Furthermore, Total-T and Free-T in these patients were not only significantly lower (*p* <0.01), but also it was up to two-fold lower than in controls or No-OPIAD patients.

### ED and hormone level correlations

Mean hormone values analyzed by ED severity (severe, moderate, mild and normal) are summarized in Table 4.



Table 2. VAS, HAD and IIEF scores for controls and ED patients.

Parameter	Total (n = 120)	Control (n = 26)	Erectile Dysfunction (n = 94)		p values
			No OPIAD (n = 76)	OPIAD (n = 18)	
VAS (cm, 0-10)	5.8 ± 2.5	6.4 ± 2.6	5.7 ± 2.4	5.4 ± 3.1	0.417
EQ5-VAS (cm, 0-10)	48.4 ± 24.7	40.2 ± 28.5	48.8 ± 20.8	61.4 ± 30.7	0.072
HAD anxiety (0-21 scores)	9 (5-13)	14 (14-14)	9.5 (5-14.3)	5.5 (2-10)	0.070
HAD depression (0-21 scores)	8 (3.8-11.3)	7 (7-7)	8 (4-12)	6 (1-9.5)	0.501
IIEF (5-75 scores)	27 (16.3-40.8)	60 (43-64)	28.5 (19.3-40.8)	11 (6-28.5)	<b>0.003</b>
IIEF-erectile function (0-30 scores)	8 (4-16.8)	28 (27-30)	8 (6-16.8)	3 (1-6.5)	<b>0.000</b>

The p-values <0.05 are highlighted in bold.

Table 3. Blood analysis and salivary testosterone levels.

Parameter	Total (n = 120)	Control (n = 26)	Erectile dysfunction (n = 94)		p values
			No OPIAD (n = 76)	OPIAD (n = 18)	
Total testosterone [3-10 ng/dL]	3.3 ± 1.6	3.4 ± 2.1	3.4 ± 1.6	1.4 ± 0.6	<b>0.000</b>
Free testosterone (ng/dL)	27.7 ± 15.0	30.3 ± 10.7	29.7 ± 16.1	15.8 ± 8.9	<b>0.002</b>
SHBG [4-72 nmol/L]	48.2 ± 24.1	50.7 ± 31.9	49.6 ± 22.1	39.7 ± 20.1	0.259
Salivary testosterone (pg/mL)	125.1 ± 67.1	101 ± 59.1	132.9 ± 69.8	104.1 ± 51.9	0.232
Glucose [74-106 mg/dL]	115.3 ± 62.3	130.0 ± 92.0	111.0 ± 56.0	110.0 ± 27.0	0.402
Urea [10-50 mg/dL]	39.4 ± 15.8	37.4 ± 10.3	40.0 ± 15.0	38.0 ± 23.0	0.703
Creatinine [0.7-1.20 mg/dL]	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.3	0.79 ± 0.1	0.480
Uric acid [3.4-7 mg/dL]	5.3 ± 1.3	5.2 ± 1.2	5.5 ± 1.4	4.8 ± 1.3	0.685
Total cholesterol [110-200 mg/dL]	181.3 ± 41.2	186 ± 45	183.0 ± 39.0	167.0 ± 43.0	0.282
Triglycerides [50-200 mg/dL]	149.3 ± 88.0	148.8 ± 118.2	142.0 ± 76.0	181.0 ± 84.0	0.268
Total bilirubin [0.1-1.2 mg/dL]	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.18	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.456
AST [10-40 U/L]	20.0 ± 6.3	20.0 ± 6.0	20.0 ± 7.0	20.0 ± 7.0	0.908
ALT [10-41 U/L]	20.1 ± 6.3	23.0 ± 13.0	19.0 ± 8.0	19.0 ± 8.0	0.765
GGT [7-60 U/L]	35.0 ± 19.6	35.0 ± 20.0	35.0 ± 20.0	36.0 ± 17.0	0.752
Albumin [3.60-5.100 mg/dL]	4292.9 ± 418.8	4348.0 ± 375.0	4260.0 ± 401.0	4399.0 ± 536.0	0.563
TSH [0.38-4.84 mU/L]	2.2 ± 1.2	2.3 ± 1.1	2.2 ± 1.2	1.9 ± 1.2	0.432
Prolactin [4.6-21.0 ng/mL]	12.4 ± 12.9	9.7 ± 5.5	12.2 ± 12.4	9.0 ± 5.0	0.130
FSH [1-8 U/L]	6.1 ± 2.7	5.9 ± 3.1	6.4 ± 2.8	5.5 ± 1.8	0.302
LH [2-11.2 U/L]	5.5 ± 3.5	5.8 ± 4.1	5.9 ± 3.3	3.6 ± 2.0	<b>0.043</b>

The p-values <0.05 are highlighted in bold.

Table 4. Testosterone levels in ED patients according to ED severity.

	Severe	Moderate	Mild	p values (1)	p values (2)	p values (3)
Total testosterone [3-10 ng/dL]	2.9 ± 1.3	3.8 ± 1.3	4.2 ± 1.5	<b>0.010</b>	<b>0.012</b>	<b>0.004</b>
Free testosterone (ng/dL)	25.0 ± 13.2	39.4 ± 17.1	37.8 ± 19.7	<b>0.010</b>	<b>0.034</b>	<b>0.003</b>
Bio-T (ng/mL)	9.4 ± 3.9	12.9 ± 4.4	14.7 ± 4.9	<b>0.002</b>	<b>0.003</b>	<b>0.001</b>
SHBG [4-72 nmol/L]	47.8 ± 24.3	36.2 ± 14.1	46.2 ± 19.1	0.473	0.766	0.545
Salivary testosterone (pg/mL)	122.3 ± 59.4	152.6 ± 67.9	170.0 ± 80.1	0.093	<b>0.045</b>	<b>0.036</b>
IIEF (5-75 scores)	21 (8-28)	37 (29-42)	50 (42-53)	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
IIEF-EF (0-30 scores)	6 (2-8)	14 (11-14)	21 (18-24)	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>

p values (1): comparison between all groups; p values (2): severe-moderate versus mild; p values (3): severe versus moderate-mild. The p-values <0.05 are highlighted in bold.

Total-T, Free-T, Bio-T and Sal-T levels were significantly lower in patients with severe ED (Figure 1 and Table 4).

In addition, we analyzed correlations between testosterone levels and HAD-anxiety and IIEF/IIEF-EF results in the samples and in ED patients (Supplementary Table 2 and 3, respectively). In our sample, we observed a significant correlation ( $p < 0.05$ ) between Sal-T and Total-T ( $r = 0.234$ ,  $p = 0.039$ ), Bio-T ( $r = 0.241$ ,  $p = 0.039$ ), IIEF ( $r = 0.363$ ,  $p = 0.003$ ), and HAD-anxiety ( $r = -0.414$ ,  $p = 0.012$ ) (Figures 1 and 2, and data not shown). Also, a positive correlation was found between Total-T and IIEF ( $r = 0.268$ ,  $p = 0.021$ ) (Figure 2), HAD-anxiety ( $r = 0.370$ ,  $p = 0.017$ ), and HAD-depression ( $r = 0.337$ ,  $p = 0.033$ ); and between Bio-T and Free-T ( $r = 0.501$ ,  $p = 0.000$ ), IIEF ( $r = 0.299$ ,

$p = 0.011$ ) (Figure 2), and HAD-anxiety ( $r = 0.357$ ,  $p = 0.026$ ).

## Discussion

This study shows a high prevalence of ED spontaneously reported in 37% of males with chronic pain under long-use of opioids, 19% of them with OPIAD. Some studies demonstrated a direct correlation between testosterone deficiency and chronic opioid use but this is the first study that demonstrates the value of Sal-T in the diagnosis of androgen deficiency [30]. In fact, Sal-T levels were significantly lower in patients with severe-moderate ED compared to patients with mild IIEF-EF score.

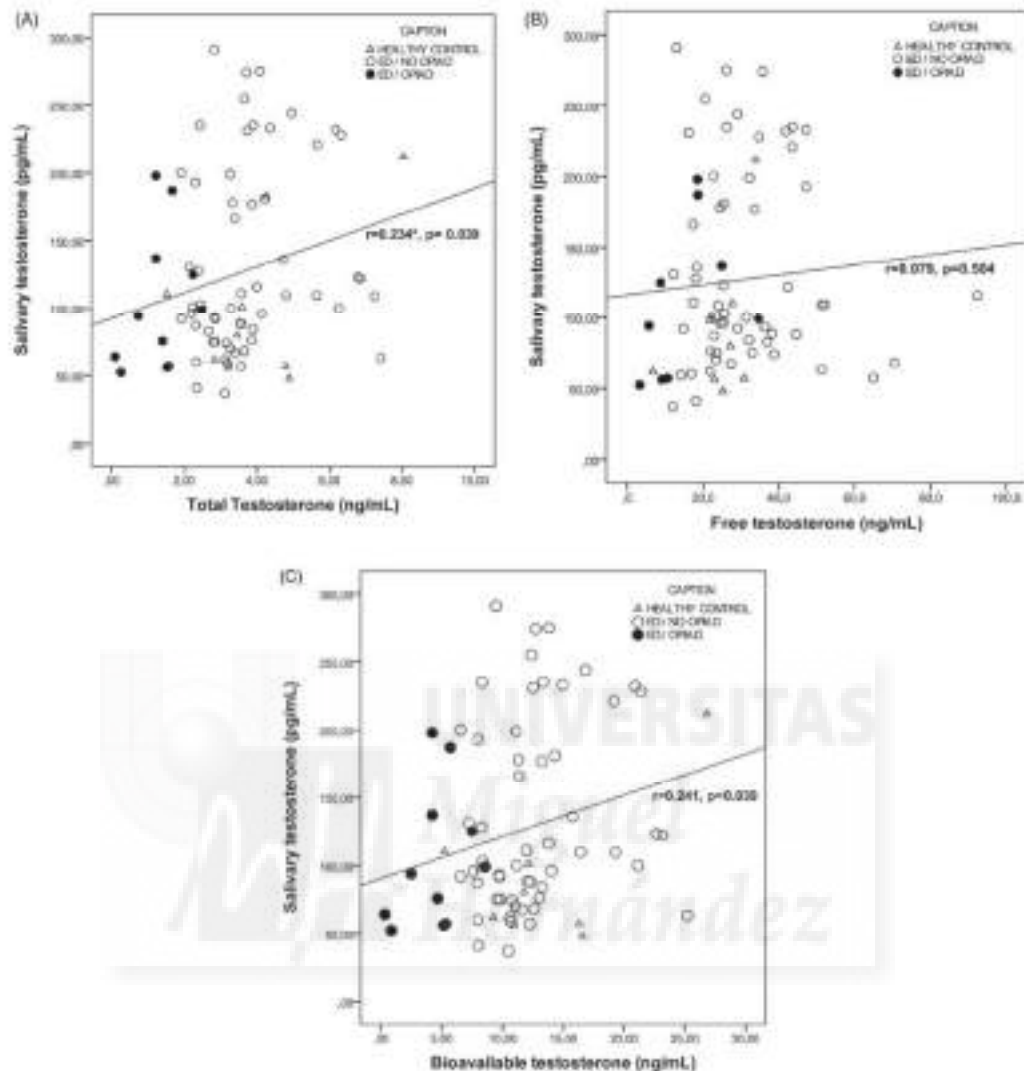


Figure 1. Correlation analysis of salivary testosterone with total (A), free (B) and bioavailable testosterone (C). Each dot corresponds to a different participant. \*Correlation is significant ( $p \leq 0.05$ ).

Opioid-induced endocrinopathy is one of the most common, yet least often, diagnosed consequences of prolonged opioid therapy. More or less, all guidelines suggest chronic opioid use as a common cause of hypogonadism [5]. It has been shown that prolonged opioid therapy affects testosterone plasma levels. Although wide interindividual variations exist, mean testosterone levels decline with age, and differences between populations have been observed [31–36]. At age 75, the mean Total-T level in the morning is about two-thirds of the mean level in men aged 20–30 years, whereas the mean Free-T and Bio-T levels are only 40% of the mean levels in younger men. Furthermore, the circadian rhythm of serum testosterone levels is generally lost or attenuated in elderly men [37,38]. In fact, some groups in

developing countries exhibit significantly lower Sal-T levels compared to industrialized western populations as well as more attenuated age related declines [39–41].

While there are no current standards for monitoring these patients, the available evidence suggests that we should routinely screen patients on opioid treatment for manifestations of hypogonadism and determine testosterone levels [5,42,43]. This study supports the usefulness of morning Sal-T testing as a non-invasive approach to screen androgen status in men with ED and CNP.

Campbell et al. [44,45] reported some differences in aging patterns in association with different life styles, cultures and ethnic groups. Also, patterns of age related decline of male testosterone are variable depending on the measurements

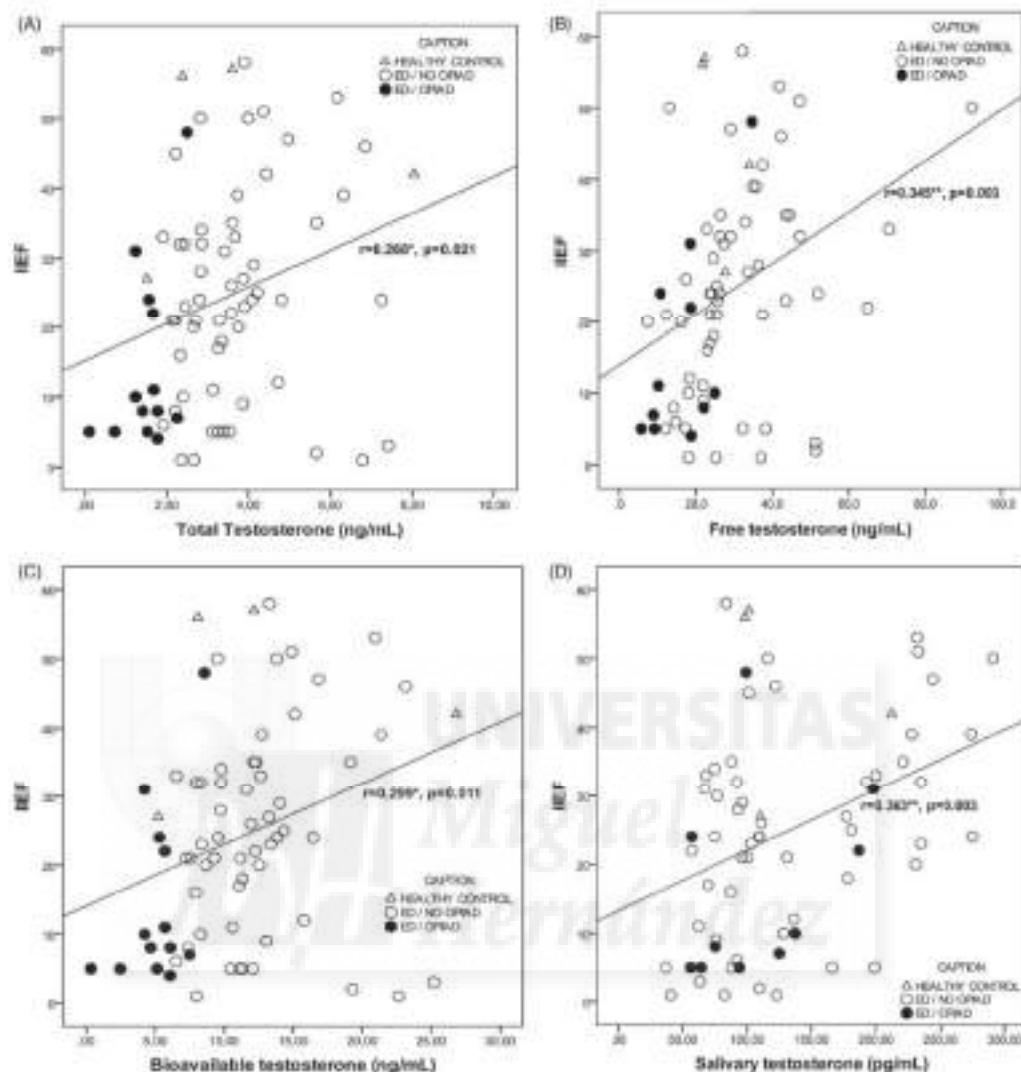


Figure 2. Correlation analysis of IIEF with total (A), free (B), bioavailable (C) and salivary (D) testosterone. Each dot corresponds to a different participant. \*Correlation is significant ( $p \leq 0.05$ ). \*\*Correlation is very significant ( $p \leq 0.01$ ).

used (serum Total-T, Free-T), and on the age ranges in question [46–49]. Inter- and intraindividual testosterone variations are also associated with illness severity and body composition such as amount of skeletal muscle [50–53], as well as adipose tissue deposition and distribution [54–57]. These results suggest that the commonly reported decline of testosterone values after the third decade of life observed in western countries may not be caused by aging *per se*. Instead, any association between testosterone and age may be a result of various factors, including energy availability and utilization during maturation, body composition, as well as age-related life style or illness [58,59]. Even more, males with anxiety mood also tend to show lower testosterone levels indicating that hormones and pain perception are changed by anxiety [60]. In our study, a

significant correlation was found between Sal-T, IIEF and anxiety symptoms.

Chronic administration of painkillers, such as opioids, requires the physician to be aware of both the consequences that can develop due to long-term testosterone impairment and the available means to restore and maintain physiological testosterone levels. It has been shown that even a single administration of morphine in men was able to reduce enormous testosterone levels in few hours inducing a dramatic hypogonadism that persists throughout the treatment [61,62]. Unfortunately, OPIAD remains known just as the effect of many medications on sexual function, since patients and professionals are often uncomfortable discussing about sexuality, thus, it remains under-recognized and under-treated [63]. Testosterone has an appreciable role where adequate



serum levels are required in males and females for libido and sexuality; cellular growth; maintenance of muscle mass and bone; healing; blood-brain barrier; and for central nervous system maintenance [64]. Also, it has been suggested that androgen insufficiency disrupts cellular signalling pathways and produces pathological alterations in penile tissues leading to ED. Even more, OPIAD persistence is important not only because of the endocrine aspect of the illness, but also because it cannot be excluded that OPIAD in chronic pain patients could determine increasing pain sensitivity [65]. Due to the pivotal role of testosterone, adequate serum levels are required for multiple functions such as muscle mass maintenance, cellular growth or sexuality. In order to maintain adequate serum levels, testosterone replacement therapy should be considered, however, there is no rule regarding when to start treatment. It is important to establish when to start testosterone replacement treatment therapy and which candidates can benefit from the treatment [64]. Testosterone replacement therapy has been shown to improve body composition, pain sensitivity, sexual desire and aspects of quality of life [66], however, men on long-term testosterone treatment should be monitored periodically for secondary effects.

Also, testosterone deficiency appears to be even more underdiagnosed in women [67,68]. Women receiving chronic opioid therapy may manifest a similar constellation of symptoms related to testosterone deficiency as men; however, these symptoms may be undiagnosed due to underappreciation of this phenomenon by both patient and practitioner. Pending problems to use Sal-T are related to the certainty of reference ranges (potential influence of gender, age, ethnicity, genotype and pathologic deviations), duration of effects, dose-response correlations and potential induction of binding proteins after long-term opioid use. Potential interferences from blood leakage into the buccal mucosa should be considered, e.g. by determination of blood related proteins.

The initial assessment of men with ED and/or diminished libido should include determination of testosterone level. These symptoms, with or without a testosterone deficiency, might be related to co-morbidities [5]. Thus, patients with long use of opioids should be routinely screened for ED due to its high prevalence. The findings of our study suggest the usefulness of morning Sal-T analysis as a non-invasive approach to screen androgen status in men with ED and CNP. Further research is needed to determine if treatment is beneficial in improving sexual dysfunction symptoms and OPIAD. Also, studies of longer duration could demonstrate continued and further improvement in long-term ED symptoms.

#### Acknowledgements

We wish to acknowledge the helpful clinical assistance we received from Mrs. Raquel Martín (Pain Health care assistant), Piedad Ortega and Marta Puerto (Pharmacy Research Fellowships), Dr. Olga Alda (Pain Researcher) and Mrs. Guillermina Ferrández (Andrology Nurse).

#### Declaration of interest

The authors report no declarations of interest. The financial support of this project by Spanish Pain Society (2013) is

gratefully acknowledged. This study was supported by an unrestricted Research Grant from Bayer Hispania.

#### References

- Jowoy RD, Ernis J, Gardner-Nix J, et al. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain – a consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain Res Manag* 2003;8:3A–28A.
- Brown RT, Zuelsdorff M, Fleming M. Adverse effects and cognitive function among primary care patients taking opioids for chronic nonmalignant pain. *J Opioid Manag* 2006;2:137–46.
- Abs R, Verheul J, Moseyart J, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;85:2215–22.
- Paice JA, Perrin RD, Ryan WG. Altered sexual function and decreased testosterone in patients receiving intraspinal opioids. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:126–31.
- Larsenfeld B, Mihalayo G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015;18:3–15.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2009;12:5–12.
- Morales AJ, Habrich RH, Hwang JY, et al. The effect of six months treatment with a 100mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:421–32.
- Smith HS, Elliott JA. Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD). *Pain Phys* 2012;15:ES145–56.
- Niv D, Devor M, European Federation of IC. Position paper of the European Federation of IASP Chapters (EFIC) on the subject of pain management. *Eur J Pain* 2007;11:487–9.
- Finch PM, Roberts LJ, Price L, et al. Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine. *Clin J Pain* 2000;16:251–4.
- Kobler TS, McVary KT. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Eur Urol* 2009;55:38–48.
- Gheorghiu I, Moshyk A, Lepage R, et al. When is bioavailable testosterone a redundant test in the diagnosis of hypogonadism in men? *Clin Biochem* 2005;38:313–18.
- Anantharaman P, Schmidt RJ. Sexual function in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14:119–25.
- Kaplan AL, Hu JC, Morgentaler A, et al. Testosterone therapy in men with prostate cancer. *Eur Urol* 2016;69:894–903.
- Morgentaler A. Controversies and advances with testosterone therapy: a 40-year perspective. *Urology* 2016;89:27–32.
- Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009;25:170–5.
- Cardoso EM, Contreras LN, Turtilasci EG, et al. Salivary testosterone for the diagnosis of androgen deficiency in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:677–83.
- Goeschl M. Current status of salivary hormone analysis. *Clin Chem* 2008;54:1759–69.
- Snyder PJ. Might testosterone actually reduce mortality? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:32–3.
- Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:58–68.
- Morley JE, Perry 3rd HM, Patrick P, et al. Validation of salivary testosterone as a screening test for male hypogonadism. *Aging Male* 2006;9:165–9.
- Aeregger AL, Contreras LN, Turtilasci OR, et al. Salivary testosterone: a reliable approach to the diagnosis of male hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:656–62.
- Cardenas DD, Turner JA, Werns CA, et al. Classification of chronic pain associated with spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1708–14.
- Hatzichristou D, Rosen RC, Doregakis LR, et al. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:337–48.

25. Ghoneim HM, Salonia A, Martin-Morales A. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:108-10.
26. Kobori Y, Koh E, Sagimoto K, et al. The relationship of serum and salivary cortisol levels to male sexual dysfunction as measured by the International Index of Erectile Function. *Int J Impot Res* 2009; 21:207-12.
27. Mincey R, Swinburne J, Orme S. Serum testosterone and bioavailable testosterone correlate with age and body size in hypogonadal men treated with testosterone undecanoate (1000mg IM-Nebido). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:642-7.
28. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-72.
29. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, et al. Reference ranges and determinants of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a population-based cohort of older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4030-9.
30. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, et al. Hypogonadism and sexual dysfunction in male cancer survivors receiving chronic opioid therapy. *J Pain Symptom Manage* 2003; 20:1052-61.
31. Ellison PT, Brihescas RG, Bentley GR, et al. Population variation in age-related decline in male salivary testosterone. *Hum Reprod* 2002;17:3251-3.
32. Nahoul K, Roger M. Age-related decline of plasma bioavailable testosterone in adult men. *J Steroid Biochem* 1990;35:293-9.
33. Marumoto AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:3676-99.
34. Hamas SM, Metzger EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
35. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, et al. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1016-25.
36. Aversa A, Morgentaler A. The practical management of testosterone deficiency in men. *Nat Rev Urol* 2015;12:641-50.
37. Corona G, Mammuci E, Ricca V, et al. The age-related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction. *Int J Androl* 2009;32: 720-8.
38. Rabczewski M, Papińska L, Korakowski J, et al. The high prevalence of testosterone deficiency in population of Polish men over 65 years with erectile dysfunction. *Aging Male* 2012;15: 258-62.
39. Ellison PT, Potter-Brück C. Salivary testosterone levels among Tamang and Karki males of central Nepal. *Hum Biol* 1996;68: 955-65.
40. Brihescas RG. Testosterone levels among Aché hunter-gatherer men: a functional interpretation of population variation among adult males. *Hum Nat* 1996;7:163-88.
41. Brihescas RG. An evolutionary and life history perspective on human male reproductive senescence. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1204:54-64.
42. Trish AM, Goldstein I, Kim NN. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007;52:54-70.
43. Martinez-Jabakovic JM, Queipo-Zaragoza A, Páramo-Hernández F, et al. Testosterone levels in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2006;97:1278-83.
44. Campbell B, Leslie P, Campbell K. Age-related changes in testosterone and SHBG among Turkana males. *Am J Hum Biol* 2006;18:71-82.
45. Campbell B, O'Rourke MT, Lipson SE. Salivary testosterone and body composition among Arianal males. *Am J Hum Biol* 2003;15: 697-708.
46. Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chailurkit L, et al. Serum testosterone and its relation to bone mineral density and body composition in normal males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43: 727-33.
47. Inrui H, Itoh N, Nitta T, et al. Changes in the salivary testosterone level in aged. *Hiroshima Kiyo* 1994;40:807-11.
48. Li JY, Li XY, Li M, et al. Decline of serum levels of free testosterone in aging healthy Chinese men. *Aging Male* 2005;8: 203-6.
49. Kang YG, Bae CY, Kim S, et al. Age-related change in serum concentrations of testosterone in middle-aged Korean men. *Aging Male* 2003;6:8-12.
50. Spratt DL, Cox P, Onay J, et al. Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1548-54.
51. Snyder PJ, Paschey H, Hammoth P, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2647-53.
52. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E1172-81.
53. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:678-88.
54. Dickler A, Ryden M, Naslund E, et al. Effect of testosterone on lipolysis in human pre-adipocytes from different fat depots. *Diabetologia* 2004;47:420-8.
55. Svanberg J, von Muhlen D, Schirmer H, et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 2004;150:65-71.
56. Derby CA, Zilber S, Brambila D, et al. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Aging Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:125-31.
57. Tsai EC, Dwyer BJ, Leoncini DL, et al. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:485-91.
58. Nieschlag E, Lammers U, Freischem CW, et al. Reproductive functions in young fathers and grandfathers. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:676-81.
59. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589-98.
60. Baroni-Cramer E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3681-5.
61. Aloisi AM, Aurilio C, Bachiocco V, et al. Endocrine consequences of opioid therapy. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:S162-8.
62. Aloisi AM, Pari G, Ceccarelli I, et al. Gender-related effects of chronic non-malignant pain and opioid therapy on plasma levels of macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Pain* 2005;115: 142-51.
63. Aurilio C, Ceccarelli I, Pota V, et al. Endocrine and behavioural effects of transdermal buprenorphine in pain-suffering women of different reproductive ages. *Endocr J* 2011;58:1071-8.
64. De Maddalena C, Bellini M, Berra M, et al. Opioid-induced hypogonadism: why and how to treat it. *Pain Phys* 2012;15: E5111-8.
65. Fraser EA, Morrison D, Morley-Foster P, et al. Oral opioids for chronic non-cancer pain: higher prevalence of hypogonadism in men than in women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117: 38-43.
66. Basaria S, Travison TG, Alfred D, et al. Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. *Pain* 2015;156:280-8.
67. Elliott JA, Horton E, Fibich EE. The endocrine effects of long-term oral opioid therapy: a case report and review of the literature. *J Opioid Manag* 2011;7:145-54.
68. Davis S. Testosterone deficiency in women. *J Reprod Med* 2001;46: 291-6.

Supplementary material available online