



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO DE
RIESGO DE DISFUNCIÓN ERÉCTIL EN VARONES CON
ANTECEDENTE DE COVID-19**

Presentada por Fernando Natal Alvarez
para optar al grado de
Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
María Consuelo Conde Redondo
Eduardo Tamayo Gómez

Para mis padres.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no habría sido posible sin la dirección de la Dra. Consuelo Conde Redondo y el Dr. Eduardo Tamayo Gómez. La Dra. Conde sugirió la hipótesis de trabajo en los días más oscuros de la pandemia, demostrando la audacia que la caracteriza y de la que he sido testigo en otras ocasiones. Por otra parte, durante la realización de esta investigación ha habido momentos difíciles. En dichas situaciones siempre ha aparecido el Dr. Tamayo con una solución para permitirme y *permitirnos* seguir adelante. Sus decisiones me han aportado fuerza y la confianza necesaria para acometer el proyecto. Si algo tengo claro es que, sin él, este trabajo no habría podido completarse.

Agradezco a Nicolás Sierrasesumaga Martín, al Dr. Álvaro Tamayo Velasco, al Dr. Mario Jojoa y al Dr. Alfonso Bahillo Martínez su inestimable ayuda en la recogida de datos y el análisis estadístico, respectivamente. Al Dr. Hugo Gonzalo Benito sus ideas en el diseño del estudio y a la Dra. María Fe Muñoz su disposición todos estos años, sin importar las características del proyecto ni el margen de tiempo disponible. Agradezco a todas las personas del Servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid el esfuerzo realizado en el reclutamiento de individuos para el estudio, y a los pacientes su altruismo al participar en el mismo.

A mis padres, referentes y modelos de vida, por todo el empeño puesto en mi crecimiento académico y personal, sin importar el esfuerzo necesario. A mi hermana, junto a la que he caminado y caminaré siempre. A mis abuelos, por los que solo siento orgullo. A Laura por su cariño, su escucha, sus consejos y su amor. A mis amigos de Gijón, Madrid, Valladolid y tantos otros sitios, por habernos encontrado en la vida.

No puedo finalizar sin recordar a todos aquellos afectados por COVID-19, en especial a los fallecidos por dicha enfermedad. Más de 5 años después de su aparición continúa siendo una enfermedad lejos de la erradicación. Creo que es nuestro deber no cesar en el empeño por llevar a cabo estudios que permitan conocer mejor esta enfermedad para, así, tratar de prevenir sus consecuencias.

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	3
ÍNDICE DE FIGURAS.....	5
RESUMEN.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1 Disfunción erétil.....	12
1.1.1 Definición.....	12
1.1.2 Historia.....	12
1.1.3 Epidemiología.....	14
1.1.4 Coste e impacto en la sociedad.....	16
1.1.5 Fisiología de la erección.....	18
1.1.6 Etiopatogenia de la disfunción erétil.....	18
1.1.7 Función erétil - ¿Marcador de salud?	23
1.1.8 Relación con aspectos psicológicos y de calidad de vida.....	25
1.1.9 Diagnóstico.....	26
1.1.9.1 Historia clínica.....	26
1.1.9.2 Exploración física.....	27
1.1.9.3 Laboratorio.....	27
1.1.9.4 Evaluación cardiológica.....	27
1.1.9.5 Autocuestionarios.....	28
1.1.9.6 Otras pruebas complementarias.....	29
1.2 COVID-19.....	29
1.2.1 Historia.....	29
1.2.2 Etiología.....	30
1.2.3 Epidemiología.....	33
1.2.4 Patogenia.....	34
1.2.5 Diagnóstico.....	37
1.2.6 Complicaciones.....	37
1.2.6.1 Otras complicaciones.....	38

1.2.6.2 Calidad de vida relacionada con la salud. Post-COVID-19.....	41
1.2.7 Disfunción eréctil y COVID-19. ¿Cuál es su relación?	45
1.2.8 ¿Afecta la vacunación frente a SARS-CoV-2 a la función eréctil?	48
2. JUSTIFICACIÓN.....	50
3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO.....	53
4. OBJETIVO.....	55
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	57
5.1 Diseño.....	58
5.2 Población.....	58
5.3 Criterios de inclusión.....	59
5.4 Criterios de exclusión.....	60
5.5 Variables.....	60
5.5.1 Variable principal.....	60
5.5.2 Variables independientes.....	62
5.6 Recogida de datos.....	66
5.7 Análisis estadístico.....	66
5.7.1 Descriptiva.....	66
5.7.2 Test de proporciones.....	67
5.7.3 Modelo de regresión.....	68
5.7.4 Cálculo de correlación de Pearson.....	69
5.7.5 Regresión logística en una variable dicotómica.....	70
5.7.6 Regresión logística como un modelo de selección de atributos.....	70
5.7.7 Rendimiento del modelo.....	70
5.7.8 Medición de ROC y AUC.....	71
5.7.9 Diseño de experimentos.....	72
6. RESULTADOS.....	73
6.1 Descriptiva de la población. Características demográficas.....	74

6.2 Test de proporciones.....	77
6.3 Modelo de regresión.....	78
6.3.1 Correlación de Pearson.....	78
6.3.2 Modelos de regresión obtenidos.....	82
6.3.2.1 Modelo de regresión 5 variables.....	82
6.3.2.2 Modelo de regresión 10 variables.....	83
6.3.2.3 Modelo de regresión 15 variables.....	84
6.3.2.4 Modelo de regresión 20 variables.....	86
6.3.2.5 Modelo de regresión 25 variables.....	87
6.3.2.6 Modelo de regresión 30 variables.....	89
6.3.2.7 Modelo de regresión 35 variables.....	91
6.3.2.8 Modelo de regresión 40 variables.....	92
7. DISCUSIÓN.....	95
7.1 Modelo predictivo de riesgo.....	97
7.2 Factores de riesgo de disfunción eréctil en la población: Análisis entre grupos.....	98
7.3 Variables predictoras incluidas en el modelo predictivo creado.....	100
7.4 Prevalencia de disfunción eréctil.....	103
7.5 Post-COVID-19.....	105
7.6 Aplicabilidad de los resultados.....	106
7.7 Limitaciones.....	106
7.8 Líneas futuras de investigación.....	107
8. CONCLUSIONES.....	109
9. BIBLIOGRAFÍA.....	111
10. ANEXOS.....	126
10.1 Hoja de recogida de datos.....	127

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AUC: Área bajo la curva.

CDC: Center of Diseases Control and Prevention.

CEIm: Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos.

COVID-NET: COVID-Associated Hospitalization Surveillance Network.

EAU: Asociación Europea de Urología.

EDEM: Estudio Epidemiología de la Disfunción Eréctil.

EMAS: European Male Ageing Study.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

EQ-VAS: Escala Visual Analógica del test EQ.

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

H₀: Hipótesis nula.

H₁: Hipótesis alternativa.

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular.

HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

HRQoL: Calidad de vida relacionada con la salud.

HTA: Hipertensión arterial.

IIEF: International Index of Erectile Function.

IIEF-5: International Index of Erectile Function 5-item.

IMC: Índice de Masa Corporal.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

IPA: Índice paquetes-año.

IPDE5: Inhibidores de fosfodiesterasa-5.

MMAS: Massachusetts Male Aging Study.

NHS: National Health System.

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence.

NO: Óxido Nítrico.

NYHA: New York Heart Association.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PIB: Producto Interior Bruto.

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

SAHS: Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño.

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.

SF-36: 36-item Short Form survey.

SGRP: Saint George's Respiratory Questionnaire.

STUI: Síntomas del Tracto Urinario Inferior.

ROC: Receiver Operating Characteristic.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Interpretación del coeficiente de correlación de Pearson.....	69
Tabla 2. Experimento factorial diseñado.....	72
Tabla 3: Comparación de las características sociodemográficas entre los grupos de la población a estudio.....	75
Tabla 4: Comparación de las comorbilidades y tratamientos entre los grupos de la población a estudio.....	76
Tabla 5: Datos de la población del estudio a emplear en el test de proporciones realizado.....	77
Tabla 6: Matriz de Correlación de Pearson. Estudio de comorbilidades con respecto al total de las variables del estudio.....	79
Tabla 7: Matriz de Correlación de Pearson. Estudio de comorbilidades con respecto al total de las variables del estudio.....	80
Tabla 8: Matriz de Correlación de Pearson. Estudio de tratamientos con respecto al total de las variables.....	81
Tabla 9: Variables incluidas en el modelo predictivo de 5 variables.....	82
Tabla 10: Métricas del modelo predictivo de 5 variables.....	83
Tabla 11: Variables incluidas en el modelo predictivo de 10 variables.....	83

Tabla 12: Métricas del modelo predictivo de 10 variables.....	84
Tabla 13: Variables incluidas en el modelo predictivo de 15 variables.....	85
Tabla 14: Métricas del modelo predictivo de 15 variables.....	86
Tabla 15: Variables incluidas en el modelo predictivo de 20 variables.....	86
Tabla 16: Métricas del modelo predictivo de 20 variables.....	87
Tabla 17: Variables incluidas en el modelo predictivo de 25 variables.....	88
Tabla 18: Métricas del modelo predictivo de 25 variables.....	89
Tabla 19: Variables incluidas en el modelo predictivo de 30 variables.....	90
Tabla 20: Métricas del modelo predictivo de 30 variables.....	91
Tabla 21: Variables incluidas en el modelo predictivo de 35 variables.....	92
Tabla 22: Métricas del modelo predictivo de 35 variables.....	92
Tabla 23: Variables incluidas en el modelo predictivo de 40 variables.....	93
Tabla 24: Métricas del modelo predictivo de 40 variables.....	94

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Engleheart F. <i>Thomas Hoccleve (Occleve)</i> , 1819.....	12
Figura 2: Fragmento de <i>Aqrabadhin</i>	13
Figura 3: Porcentaje de disfunción eréctil en los individuos de 40-70 años en los 8 países analizados en el estudio.....	16
Figura 4: Costes generados por la disfunción eréctil en el NHS.....	17
Figura 5: Clasificación de la disfunción eréctil (<i>Society of Impotence Research</i>)	19
Figura 6: Hitos históricos iniciales de la pandemia.....	30
Figura 7: Pangolín.....	31
Figura 8: Distribución etaria de afectación de COVID-19 por países en los primeros meses de la pandemia.....	33
Figura 9: Estructura de SARS-CoV-2.....	34
Figura 10: Tasa de hospitalización/100000 habitantes/semana desde el inicio de la pandemia.....	36
Figura 11: Fenómenos trombóticos.....	39
Figura 12: Análisis descriptivo de la población británica con síntomas de long COVID autoreportados con una duración de al menos 12 semanas.....	45

Figura 13: Diagrama de flujo mostrando los procesos de selección llevados a cabo para obtener la población del estudio final.....	59
Figura 14: Versión en español del IIEF-5.....	61
Figura 15: Clasificación de la actividad física del International Physical Activity Questionnaire.....	63
Figura 16: Diagrama de flujo de trabajo mostrando los procesos implementados para la creación del modelo.....	68
Figura 17: Curva ROC para el modelo de regresión de 5 variables.....	82
Figura 18: Curva ROC para el modelo de regresión de 10 variables.....	84
Figura 19: Curva ROC para el modelo de regresión de 15 variables.....	85
Figura 20: Curva ROC para el modelo de regresión de 20 variables.....	87
Figura 21: Curva ROC para el modelo de regresión de 25 variables.....	89
Figura 22: Curva ROC para el modelo de regresión de 30 variables.....	90
Figura 23: Curva ROC para el modelo de regresión de 35 variables.....	92
Figura 24: Curva ROC para el modelo de regresión de 40 variables.....	94

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Se ha observado el desarrollo de disfunción eréctil en pacientes que han sufrido COVID-19. La duración de este efecto es actualmente desconocida, aunque según la evidencia científica actual puede durar incluso 1 año después de la enfermedad. Hasta ahora no se han desarrollado herramientas destinadas a predecir la aparición de disfunción eréctil en pacientes COVID-19. El objetivo de nuestro trabajo fue crear un modelo predictivo de disfunción eréctil en pacientes con antecedente de COVID-19, 1 año después de haber sufrido la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional prospectivo multicéntrico. Los individuos fueron clasificados según su antecedente de COVID-19 en dos grupos: Grupo COVID-19) Pacientes con antecedente de COVID-19. Grupo Control) Pacientes sin antecedente de diagnóstico microbiológico de COVID-19. Fueron evaluados 361 pacientes (Grupo COVID-19, n=166; Grupo Control, n=195) entre enero 2022 y marzo 2023. Los pacientes del grupo COVID-19 fueron estudiados aproximadamente 12 meses después de haber sufrido COVID-19. La variable principal del estudio fue la presencia de disfunción eréctil, analizada mediante el uso del Índice Internacional de Función Eréctil 5-ítems (IIEF-5). Se recogieron asimismo datos de variables epidemiológicas, comorbilidades y tratamientos activos. Se empleó un análisis de regresión logística binaria para la creación del modelo predictivo. Se seleccionó el modelo de mayor área bajo la curva (AUC). Se llevó a cabo un test de proporciones para analizar las diferencias en la aparición de disfunción eréctil entre los grupos del estudio.

RESULTADOS

La mediana de edad fue 55 años en ambos grupos. La prevalencia de disfunción eréctil fue 55,9% en el grupo COVID-19 y 44,1% en el grupo Control. Entre los modelos desarrollados, el que obtuvo mayor AUC fue el de 40 variables, con una AUC de 0,75. El test de proporciones confirmó que las diferencias en la aparición de disfunción eréctil

entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas. El valor del z-test fue -3,96 y el valor de $p = 7,4 \times 10^{-5}$.

CONCLUSIÓN

Mediante este estudio se ha desarrollado un modelo predictivo de disfunción eréctil 1 año después de haber sufrido COVID-19. La aplicación de esta herramienta podría identificar precozmente aquellos individuos de riesgo y prevenir las consecuencias desfavorables de la disfunción eréctil.

ABSTRACT

INTRODUCTION

COVID-19 has been associated with erectile dysfunction. However, the duration of this impairment in erectile function following COVID-19 remains uncertain, with some suggesting it could persist for up to one year post-COVID-19 infection. To date, no predictive tool has been developed to assess the risk of developing erectile dysfunction after COVID-19. The aim of our work was to create a risk predictive model for erectile dysfunction one year after recovering from COVID-19.

MATERIALS AND METHODS

We designed an observational prospective multicentre study. Participants were classified according to their COVID-19 history. The COVID-19 group (patients with a past history of COVID-19) and the Control group (patients without a previous microbiological diagnosis of COVID-19). A total of 361 patients (COVID-19 group, n =166; Control group, n=195) were assessed approximately 12 months following COVID-19 recovery. The primary outcome measure was erectile dysfunction, assessed using the 5-item International Index of Erectile Function (IIEF-5). Additional data on epidemiologic variables, comorbidities and active treatments were also collected. A binary logistic regression was applied to develop the risk predictive model. Among the models developed, we selected the one with the higher Area Under the Curve (AUC). A test of proportions was carried out to compare the erectile dysfunction rates difference between both groups.

RESULTS

The median age was 55 years in both groups. Erectile dysfunction was present in 55,9% of individuals in the COVID-19 group, compared to 44,1% in the Control group. The best predictive model for erectile dysfunction developed comprised 40 variables and had an AUC of 0,75. The test of proportions confirmed a statistically significant difference in the prevalence of erectile dysfunction between the two groups. The z-test value was -3,96 and the p value $7,4 \times 10^{-5}$.

CONCLUSION

Through this study a risk predictive model for erectile dysfunction at 1 year following COVID-19 has been developed. The application of this tool could allow the early identification of individuals at risk and avoid the unfavourable consequences of erectile dysfunction.

1. INTRODUCCIÓN

1.INTRODUCCIÓN

1.1 DISFUNCIÓN ERÉCTIL

1.1.1 DEFINICIÓN

Llamamos disfunción eréctil a la imposibilidad para conseguir o mantener una erección(1,2). Tradicionalmente se ha empleado el término impotencia. Derivado del latín *impotencia*, este término aparece por primera vez en un poema del autor Thomas Hoccleve en el año 1420(3). La confusión que creaba su utilización y los avances científicos impulsaron la adopción del término disfunción eréctil en el consenso del *National Institute of Health* en el año 1993(1).

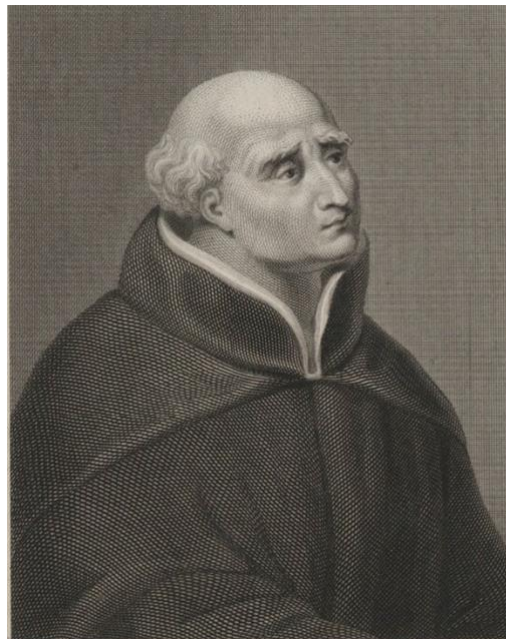


Figura 1: Engleheart F. *Thomas Hoccleve (Occleve)*, 1819. Grabado. National Portrait Gallery, Londres, Reino Unido.

1.1.2 HISTORIA

Existe la falsa creencia de que la disfunción eréctil es una enfermedad del mundo moderno. Sin embargo, se han hallado múltiples referencias históricas en diversas áreas

geográficas con escasa conexión. La referencia más antigua encontrada data de hace más de 5000 años, en unos grabados del Antiguo Egipto en los que se hace referencia a la pérdida de la calidad de la erección en algunos individuos(2). El texto sánscrito *Sushruta-Samhita*, base de la medicina ayúveda y escrito en torno al año 800 a.C, describe posibles mecanismos etiológicos de la disfunción eréctil(3): causas voluntarias, congénitas y enfermedades de los órganos sexuales, entre otras. También recoge algunos remedios, como la ingesta de polvo de sésamo, testículos de cabra o mantequilla clarificada. De manera coetánea se publica el tratado de medicina árabe *Aqrabadhin*, que data del siglo 7-9 a.C y hace referencia a la prescripción de ungüentos y aceites corporales para el tratamiento de la disfunción eréctil(3). Asimismo en *Huang Di Nei Jung* (Canon Interior del Emperador Amarillo), un tratado escrito entre 2697-2595 a.C que será la base de la medicina tradicional China(4), se aportan reflexiones sobre la enfermedad y se proporcionan posibles tratamientos(3).



Figura 2: Fragmento de *Aqrabadhin*. La copia fue completada el 25 Rabi' I 902 (1 de diciembre de 1496), pero no figura el nombre del copista. En el margen derecho de la imagen el copista añadió una variante que incorporó de otro ejemplar al que tuvo acceso (5).

Si hay un hecho común en la historia es la búsqueda de explicación a la enfermedad, con teorías muy diversas. Mientras en el Antiguo Egipto consideraban las causas naturales o sobrenaturales como explicación de la impotencia, en la Mitología

Griega se creía que era causada por haber sufrido ansiedad de origen sexual en la infancia(3). Asimismo, existen referencias a la relación de la disfunción eréctil con la brujería en la Biblia (Antiguo Testamento) y en la Edad Media en el libro *Demonología*, escrito por el Rey Jaime I de Inglaterra. En el siglo XIX se comenzó a adoptar la teoría de que la disfunción eréctil era un problema de autocontrol insuficiente y mala conducta sexual, a través de la masturbación y pérdida involuntaria de semen, a la que llamaron espermatorrea(3).

El estudio de la anatomía del pene, la fisiología y patología de la erección comenzó a cambiar la visión general de la enfermedad. En 1573 Varolio describe las bases de la erección, planteando la teoría de la vasoconstricción de los músculos isquiocavernosos y bulbocavernoso. Según esta, dichos músculos impedirían el retorno sanguíneo del pene posibilitando la erección(3). En 1668 De Graaf realiza experimentos en cadáveres inyectando suero fisiológico en ramas arteriales cavernosas consiguiendo una erección(3). La utilización de técnicas quirúrgicas para la disfunción eréctil, a partir de 1873, proporcionará un gran empuje al entendimiento de la patología de la erección y permitirá el desarrollo de la teoría vascular de la disfunción eréctil(3). Por otro lado, el estudio de fenómenos endocrinos tomó relevancia a finales del siglo XIX, y en 1935 se describió en Países Bajos el término testosterona(3). Pese a todos los hechos descritos previamente, el mayor avance en el conocimiento de la disfunción eréctil y su tratamiento se ha conseguido en la segunda mitad del siglo XX(3). En 1982 se publica en *Lancet* el efecto de la inyección accidental intracavernosa de papaverina durante una intervención quirúrgica de cirugía vascular(6), dando comienzo a la era de la terapia intracavernosa. Posteriormente, en 1998 se aprueba el sildenafil oral como primera droga de administración oral moderna para la disfunción eréctil(2).

1.1.3 EPIDEMIOLOGÍA

Ya en 1948 Kinsey et al. informaron del aumento de la incidencia de disfunción eréctil asociado a la edad, describiendo una incidencia en varones de 65 años de en torno al 25%(7). En 1990, Diokno et al. reportaron un 35% de disfunción eréctil entre varones casados de 60 años(7). Sin embargo, es en 2000 cuando se concluye el

Massachusetts Male Aging Study (MMAS), el primer estudio epidemiológico multidisciplinar sobre función eréctil y otros parámetros psicológicos y fisiológicos. Fue llevado a cabo en 1709 varones de entre 40 y 70 años del área de Gran Boston (Estados Unidos)(7). Mostró un aumento de las tasas de incidencia de disfunción eréctil con el aumento de la edad. Además, los riesgos ajustados por edad fueron más altos en varones con diabetes mellitus, cardiopatías tratadas e hipertensión arterial (HTA) tratada(7). Los datos de este estudio fueron fuente de análisis para Aytac, que alertó sobre el probable aumento de la incidencia de disfunción eréctil entre 1995 y 2025 y sus consecuencias económicas asociadas(8). Estimó el diagnóstico de disfunción eréctil en 170 millones de personas entre 1995 y 2025, en mayor número en África, Asia y América del Sur. Como posibles justificaciones describió el aumento de la esperanza de vida, el empeoramiento de las conductas de vida y una peor salud cardiovascular asociada(8).

La falta de datos a nivel europeo impulsó la realización en nuestro país del estudio Epidemiología de la Disfunción Eréctil (EDEM), cuyos resultados fueron publicados en *The Journal of Urology* en 2001. En él fueron evaluados 2476 varones españoles de entre 25 y 70 años. Midiendo la disfunción eréctil a través del cuestionario Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF), se reportó una prevalencia del 18,9%. Se observó un aumento de la disfunción eréctil con la edad, teniendo los varones de 60-70 años 10 veces más riesgo de sufrir la enfermedad que los varones del grupo etario de 25-35 años(9). Posteriormente, en 2010, se publicaron los resultados del estudio *European Male Ageing Study* (EMAS), que evaluó parámetros de función eréctil y otros dominios de calidad de vida en 3.369 varones procedentes de 8 centros diferentes de varios países europeos. Se halló una prevalencia global de disfunción eréctil del 30%, siendo esta mayor en individuos de edad más avanzada, con un pico del 64% en individuos de 70 años o más(10). Aunque varones jóvenes también pueden verse afectados, la cifras de prevalencia en el rango etario de 40-70 años son mucho mayores que en individuos menores de 40 años(11). Un artículo publicado en 2019 reunió datos procedentes de 8 países de 3 continentes diferentes. Aunque la prevalencia de disfunción eréctil varió entre 38,6% y 52,2%, si analizamos específicamente el grupo etario de 40-70 años los datos fueron más homogéneos. En este grupo las cifras de prevalencia, que se muestran en la figura 3, oscilaron entre el 42,1% y 52,2%(11).

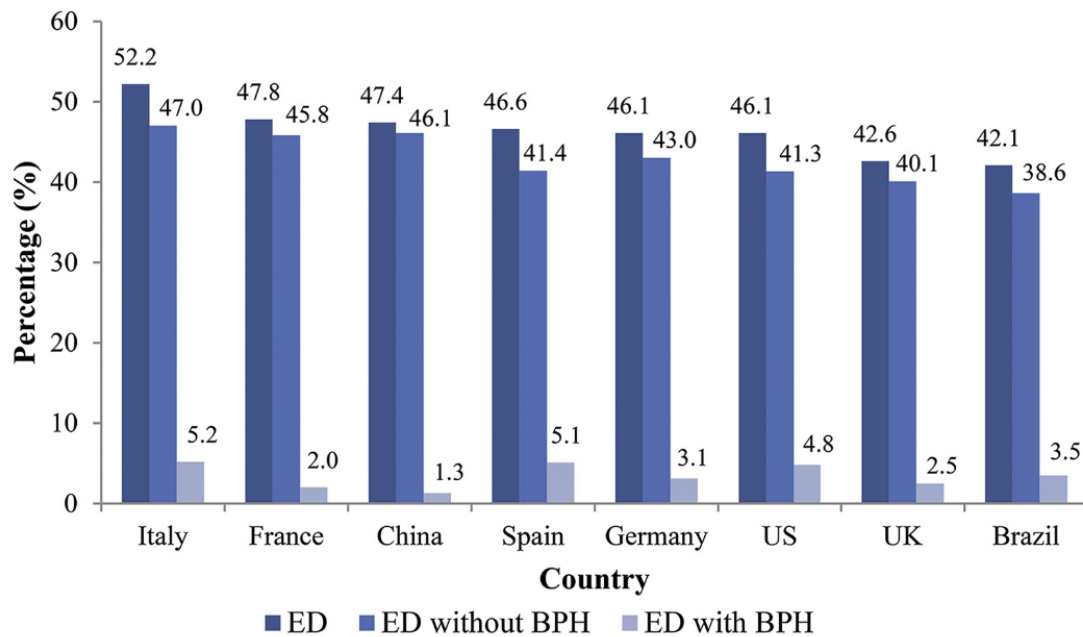


Figura 3: Porcentaje de disfunción eréctil en los individuos de 40-70 años en los 8 países analizados en el estudio. La prevalencia de disfunción eréctil asociada a hiperplasia benigna de próstata fue menor que la no asociada a HBP en todos los casos (11).

Llegar a conocer con exactitud la prevalencia mundial de disfunción eréctil es difícil, ya que se ha demostrado que existe un grado de infradiagnóstico en la población. En España se calcula que el 3,5% de enfermos no están diagnosticados (hasta el 5,6% en varones mayores de 65 años)(12). Las causas para ello son múltiples: vergüenza o reticencia a buscar ayuda (13,14), la falsa creencia de que no es una enfermedad o la escasez de recursos económicos para consultar(13). Además, sólo el 62% de individuos conoce la enfermedad y las implicaciones que esta puede tener sobre su salud general(12).

1.1.4 COSTE E IMPACTO EN LA SOCIEDAD

La disfunción eréctil es una enfermedad que provoca unas consecuencias desfavorables en el individuo, con una peor calidad de vida y peores puntuaciones en dominio de salud mental en cuestionarios validados (36-item Short Form Survey [SF-36]) (13). Esto se traduce en un impacto a nivel socioeconómico, con mayor porcentaje de absentismo laboral (13,15) y menor productividad laboral (13,15). En concreto, la productividad laboral se puede ver reducida en un 50% (13). Estas cifras persisten

cuando incluso se controlan factores de confusión, como comorbilidades (HTA, dislipemia, diabetes mellitus y depresión) o conductas de vida no saludables (tabaquismo, abuso de alcohol y baja actividad física) (13). Si cuantificamos estos parámetros, suponen la pérdida de 282,7 horas/año/trabajador (35,3 días/año/trabajador), que corresponden a 7.270 dólares/año/paciente (15). En el Sistema Nacional de Salud británico (NHS), cuantificando todos los enfermos de disfunción eréctil, supone la pérdida de 19.630 días/año (16).

Si hablamos del producto interior bruto (PIB), se ha descrito una pérdida del PIB per cápita anual del 16,4% en aquellos afectados de disfunción eréctil, en un estudio llevado a cabo en la ciudad china de Yuan en el año 2022 (17). Un interesante estudio llevado a cabo en Reino Unido cifra en 43,8 millones de libras esterlinas los costes anuales derivados de la disfunción eréctil para el NHS, de los cuales el 65% serían debidos a consultas ambulatorias (16). La distribución total de estos se muestra en la Figura 4. Los costes derivados de la pérdida de productividad supondrían una pérdida del PIB anual del país de 2,2 millones de libras esterlinas (16).

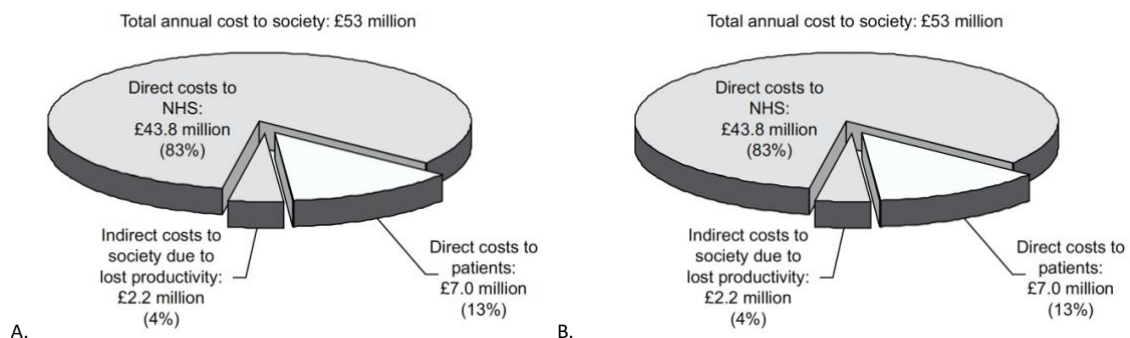


Figura 4: Costes generados por la disfunción eréctil en el NHS. A) Los costes directos para el NHS suponen el 83% de los costes totales, por delante de los costes directos sobre los pacientes (13%) y los costes derivados de la pérdida de productividad (4%) (16).

La prescripción de tratamientos, ya sean medicaciones ambulatorias o tratamientos quirúrgicos, es una fuente no desdeñable de costes. En el trabajo mencionado previamente, alrededor del 25% de costes dependería únicamente de las prescripciones de medicaciones llevadas a cabo en atención primaria (16). Resulta

llamativo el gran aumento en los últimos años de la prescripción de inhibidores de la fosfodiesterasa V (iPDE5), fármacos orales para el tratamiento de la disfunción eréctil en primera línea. En el periodo 2009-2019 en Reino Unido, la prescripción de estas medicaciones ascendió un 110%, produciéndose el mayor ascenso entre los años 2014 y 2015 (25%) (18). Esto, sumado a la tendencia creciente de la incidencia de la enfermedad (8) y el conocido infradiagnóstico existente (12,14,16) (El NHS estima que 105.500 personas cada año podrían buscar tratamiento para la enfermedad (16)), revela la expectativa de un crecimiento del impacto de la enfermedad sobre los sistemas de salud y a nivel socioeconómico.

1.1.5 FISIOLOGÍA DE LA ERECCIÓN.

Aunque en la década de 1970 se llevaron a cabo estudios de cavernosografía en individuos voluntarios, estos arrojaron resultados contradictorios. Fue posteriormente, entre las décadas de 1980-1990, cuando se obtuvieron los conocimientos actuales del mecanismo de la erección. Se describió la implicación del músculo liso en la regulación del flujo arteriovenoso, la túnica albugínea y su papel en la oclusión venosa, se identificó el óxido nítrico (NO), la fosfodiesterasa y se describió la función del endotelio, los canales iónicos y la vía Rho/Rho-cinasa implicada en la contracción-relajación del músculo liso (7). El NO, principal neurotransmisor implicado en la erección peniana, produce la relajación de los cuerpos cavernosos, mientras que la compresión de los plexos venosos posibilita el mecanismo venooclusivo, que finalmente desembocará en la obtención de la erección (2,7). El mantenimiento de una función eréctil adecuada exige la coordinación de los sistemas endocrino, vascular, neurológico y psicológico de la persona (2).

1.1.6 ETIOPATOGENIA DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Inicialmente se creía que la disfunción eréctil era provocada por una única causa, mayoritariamente psicógena (7). Sin embargo, la teoría más extendida actualmente defiende que la enfermedad es de origen multifactorial (orgánico-psicógeno) (2,7). A lo largo de estos años se han propuesto múltiples clasificaciones de disfunción eréctil (7).

Una de las más utilizadas es la propuesta por la *Society of Impotence Research* (19), que divide entre aquellas de origen orgánico (de causa vasculogénica, neurogénica, anatómica o endocrina) o psicógeno (Figura 5).

ORGÁNICA
1. Vasculogénica a) Arteriogénica. b) Cavernosa. c) Mixta. 2. Neurogénica 3. Anatómica 4. Endocrinológica
PSICÓGENA
Generalizada A) Falta de respuesta generalizada 1. Falta primaria de excitación sexual. 2. Declinación de la excitación sexual relacionada con la edad. B) Inhibición generalizada 1. Trastorno crónico de la intimidad sexual.
De situación A) Relacionada con la pareja 1. Falta de excitación en una relación específica. 2. Falta de excitación debido a preferencias sexuales. 3. Alta inhibición central por conflictos con la pareja o temores. B) Relacionada con el rendimiento 1. Asociada con otras disfunciones sexuales. 2. Ansiedad sobre el rendimiento relacionada con la situación. C) Estrés psicológico o relacionado con los cambios 1. Asociado con un estado de ánimo negativo o estrés grave en la vida.

Figura 5: Clasificación de la disfunción eréctil (*Society of Impotence Research*) (7).

En 2015 se publicó una declaración de consenso en *The Journal of Sexual Medicine*, surgida de la *Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015*, donde se analizaron las causas de disfunción sexual mediante un modelo biopsicosocial (20), un enfoque reciente pero de los más empleados actualmente (21). Este sugiere que los factores de riesgo para la disfunción sexual incluyen en la raza humana factores

biológicos, psicológicos y socioculturales (20). A continuación, se procede a analizar ciertos aspectos de las causas más relevantes.

Psicógena

La erección es controlada por el hipotálamo, sistema límbico y corteza cerebral (7). Se han propuesto dos mecanismos que podrían explicar la inhibición de la erección en la disfunción psicógena: I) La inhibición directa del centro espinal de la erección, como una exageración de la inhibición suprasacra normal. II) La existencia de un flujo simpático excesivo o niveles de catecolaminas periféricas elevados, causando un aumento del tono del músculo liso impidiendo así la relajación necesaria (7).

Se han descrito múltiples factores psicológicos implicados, de origen cognitivo, afectivo, del desarrollo e interpersonales. La ansiedad de realización (miedo a fallar durante el encuentro sexual) es uno de los factores más relevantes (2). Una inadecuada educación sexual, experiencias traumáticas, un entorno de desarrollo estricto o una elevada presión social/familiar son otros de los factores que podrían precipitar la disfunción eréctil (2). En concreto, se ha descrito un aumento del riesgo en varones que han sufrido abusos sexuales en la infancia (OR 3,1) o han forzado sexualmente a una mujer (OR 3,5) (20). El estado laboral (OR 3,6), problemas de relaciones de pareja (OR 2,4) o un nivel de educación más bajo son otros factores de riesgo descritos(20). En estudios realizados en Estados Unidos se ha reportado un aumento del riesgo de sufrir disfunción eréctil en presencia de problemas emocionales/estrés (OR 3,6), trastorno de estrés postraumático (donde el riesgo se multiplica por tres) y trastorno depresivo (OR 3,2) (20). La toma de antidepresivos puede llevar a la disfunción eréctil, especialmente en los inhibidores de la recaptación de serotonina (20).

Neurogénica

Reúne alrededor del 10-19% de casos de disfunción eréctil (7). Esta puede ser desencadenada por la enfermedad de Parkinson, ictus, esclerosis múltiple (2) y, en definitiva, cualquier patología que afecte a estructuras cerebrales o medulares (7).

Cabe destacar la yatrogenia por lesión de nervios cavernosos y pelvianos en cirugía pélvica (7) o irradiación pélvica (20). Mientras que un 57% de pacientes tratados con radioterapia por cáncer de próstata sufrirá disfunción eréctil 5 años después del tratamiento, entre un 25-75% de varones sufrirá algún grado de disfunción eréctil tras una cirugía de prostatectomía radical (22). La cirugía de prostatectomía radical con preservación nerviosa (bandelettas neurovasculares) ha mostrado mejores datos de disfunción eréctil tras la cirugía (20), aunque en los últimos 17 años las mejoras quirúrgicas y en programas de rehabilitación postquirúrgicos no se han transformado en una mejora de los datos de disfunción eréctil postratamiento (22). Por ello, continúa siendo uno de los retos terapéuticos del futuro.

Endocrinas

La testosterona ejerce un rol importante en la regulación de la expresión de la NO sintasa y la fosfodiesterasa V dentro del pene (2). Aumenta el interés sexual, la frecuencia de las relaciones sexuales y las erecciones nocturnas, aunque tiene escaso o nulo efecto sobre las erecciones estimuladas visualmente (7). Así, el hipogonadismo puede desencadenar la disfunción eréctil (7). La hiperprolactinemia, que puede deberse a un adenoma hipofisario o ser de origen farmacológico, entre otras causas, se asocia con niveles circulantes bajos de testosterona (7) y provoca por ello disfunción eréctil (2,20).

Vasculogénica:

Arteriogénica:

La enfermedad oclusiva arteriosclerótica disminuirá la presión de perfusión y el flujo arterial en los espacios sinusoidales, lo que disminuirá la rigidez del pene erecto. Esta puede ser provocada por HTA, dislipidemia, tabaquismo, diabetes mellitus, traumatismos pélvicos/perineales e irradiación pélvica (7). Estas patologías tienen en común una función endotelial alterada (2). Entre un 35-90% de varones con diabetes mellitus tendrán disfunción eréctil, con un inicio 10-15 años más precoz que aquellos varones sanos (20). Además, la enfermedad se presentará con cuadros más severos (20), especialmente en

aquellos con un peor control glucémico (20) o aquellos que sufran neuropatía (7).

Existe también una amplia evidencia de la relación epidemiológica entre la disfunción eréctil y otras patologías vasculares, como la enfermedad coronaria, infarto de miocardio, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), arterioesclerosis, enfermedad vascular periférica e ictus (20). En el caso de la enfermedad coronaria, se ha demostrado que la prevalencia de disfunción eréctil aumenta en la medida en que aumenta la gravedad de las lesiones arteriales coronarias (20).

Cavernosa:

Producida por una disfunción del mecanismo venooclusivo, puede explicarse por cambios degenerativos (diabetes mellitus, enfermedad de Peyronie) o a lesiones traumáticas de la túnica albugínea (fractura peniana) (7).

Otros factores:

Obesidad y síndrome metabólico

Aunque la asociación entre obesidad y vida sedentaria con la disfunción eréctil no ha sido totalmente clarificada, algunos estudios longitudinales han mostrado un aumento del riesgo de desarrollar disfunción eréctil en varones obesos (OR 1,7, 95% CI 1,5-2) o sedentarios (OR 0,7, 95% CI 0,7-0,8). Este hecho podría ser explicado por la alteración de la función endotelial y de la síntesis de NO que produce la obesidad (20).

Asimismo, aquellos varones con síndrome metabólico presentan mayor prevalencia de disfunción eréctil en relación a controles (26,7% frente a 13%) (7). Esta prevalencia aumentará cuantos más componentes del síndrome tenga el paciente (7,20).

Tabaquismo

Aunque durante años la literatura no ha podido obtener conclusiones al respecto, parece que el grueso de la evidencia científica actual identifica al tabaquismo como un factor de riesgo independiente de disfunción eréctil (20). Un metaanálisis publicado en 2014 describió un aumento del riesgo de disfunción eréctil del 14%, en varones con un consumo de 10 cigarrillos/día durante 10 años (23).

Edad

Numerosos estudios han mostrado un aumento de la disfunción eréctil asociado al incremento de la edad (9–11,20), con cifras de prevalencia que alcanzan el 77,5% en varones de 75 años (20).

1.1.7 FUNCIÓN ERÉCTIL – ¿MARCADOR DE SALUD?

La disfunción eréctil, más allá del aspecto sexual, ha demostrado en numerosos estudios ser un factor predictor de la aparición de enfermedades cardiovasculares (20). Montorsi en 2003 demostró que, en pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente diagnosticada, la aparición de disfunción eréctil fue anterior a la de la angina coronaria en casi el 70% de la población de su estudio. Además concluyó que en su población transcurrió una mediana de 3 años entre el hallazgo de disfunción eréctil y la aparición del cuadro anginoso (24).

Inman evaluó en una cohorte prospectiva la aparición de enfermedad coronaria y su relación con la disfunción eréctil. Describió, en varones con disfunción eréctil, un aumento del 80% del riesgo de sufrir enfermedad coronaria (25), similar a otros estudios (75% de sufrir un evento cardiovascular mayor) (26). Este riesgo está fuertemente influido por la edad. Parece que la disfunción eréctil podría tener un escaso efecto sobre los varones de 70 años o más, mientras que en varones de 40-49 años aumentaría casi 50 veces la densidad de incidencia de enfermedad cardiovascular a 10 años. Este hecho pone en alerta sobre aquellos varones jóvenes en los que la disfunción eréctil podría ser un marcador precoz de enfermedades cardíacas a años-décadas vista (26).

Volvamos a la relación entre la disfunción eréctil y la enfermedad cardiovascular. ¿Cómo es posible? ¿Existe una base fisiopatológica común entre ambas? Una de las explicaciones más aceptadas es la teoría del diámetro vascular (27), que hace referencia a la oclusión de los vasos arteriales por fenómenos ateroscleróticos. Según esta teoría una placa de aterosclerosis podría afectar de forma más precoz a las arterias pudendas que irrigan el pene (diámetro de 1-2 mm), ocluyéndolas antes que las arterias coronarias (diámetro de 3-4 mm) o las carótidas (diámetro de 5-7 mm) (25). Sin embargo, no parece que esta teoría sea suficiente por sí misma para explicar esta relación. Por ejemplo, gracias a las aportaciones científicas de las últimas décadas, conocemos la importancia de la función endotelial en la erección (7). Sabemos que una función endotelial adecuada será necesaria para mantener una buena erección (27).

¿Podría tener relación la función eréctil con la mortalidad cardiovascular? Dentro de las enfermedades no transmisibles se engloban las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus, el cáncer y las enfermedades respiratorias crónicas. Son líderes en causa de morbilidad y suman 38 millones de fallecimientos cada año (27). Las enfermedades cardiovasculares reúnen la mayoría de muertes por enfermedades no transmisibles, siendo la enfermedad coronaria y los ictus las causas más frecuentes (26). Por ello se han desarrollado varias calculadoras de riesgo con la intención de prevenirlas (*Framingham, Systematic COronary Risk Evaluation, Progetto Cuore*). El reconocimiento de la importancia de la función eréctil ha llevado a la inclusión del diagnóstico de disfunción eréctil como variable en la escala QRISK3 (26). Tal es la evidencia científica de la relación entre la función eréctil y la salud cardiovascular que, en el documento de consenso de la *Fourth International Consultation on Sexual Medicine* 2015, se recomienda una evaluación de enfermedad coronaria oculta en varones sin antecedentes cardiovasculares que desarrollen disfunción eréctil de origen orgánico, especialmente en aquellos menores de 70 años (20). Si se llevara a cabo un *screening* de enfermedades cardiovasculares en varones con disfunción eréctil, se identificarían 5,8 millones de individuos con factores de riesgo cardiovasculares, se tratarían 1,1 millones de casos de disfunción y eréctil y se evitarían 1,1 millones de eventos cardiovasculares. Se estima que, por todo lo anterior, se conseguiría un ahorro de 28,5 billones de dólares en 20 años (28).

1.1.8 RELACIÓN CON ASPECTOS PSICOLÓGICOS Y CALIDAD DE VIDA

Aunque, como ya se ha mencionado previamente, existe un deterioro de función eréctil asociado al incremento de la edad (9–11,20), ciertos varones mantendrán una vida sexual activa incluso en edades avanzadas. La suma de una esperanza de vida creciente y la generación del “Baby Boom”, que hace referencia a aquellos individuos nacidos entre los años 1946 y 1964, ha llevado a un crecimiento en nuestra sociedad de la población de edad media-elevada (29). Por ello, cobra aún más importancia analizar este sector de la población. Stentagg ha estudiado la satisfacción y la actividad sexual en varones con una edad superior a 60 años, en un estudio de corte en una población sueca. A través de una simple pregunta (¿Ha sido usted sexualmente activo en el último año?) clasificó a los varones en sexualmente o no sexualmente activos. Obtuvo unos resultados sorprendentes, hallando unas cifras de actividad sexuales mayores de las esperadas. Un 80% de los varones entre 60-66 años declaró haber tenido actividad sexual, mientras que el 12% de aquellos de edad superior a 90 años fueron considerados sexualmente activos (30).

Podríamos pensar en la actividad sexual como un determinante de placer y diversión, pero juega un papel crucial en el bienestar psicológico y la salud general del individuo. Así define la Organización Mundial de la Salud (OMS) la salud sexual: “Un aspecto central de la salud general englobando bienestar físico, emocional, mental y social en relación a la sexualidad, y no solo la ausencia de enfermedad, disfunción o intimidad” (31). En el estudio de Stentagg descrito previamente un 58% de los varones sexualmente activos declaraba tener una percepción de buena salud, mientras que sólo el 42% de los no sexualmente activos lo afirmaba (30). En otro trabajo, entre los varones sexualmente activos sólo el 16,7% de ellos describió su autopercepción de salud general como mala o muy mala (32). A nivel cognitivo, varios estudios han reportado en varones con menor actividad sexual peores *scores* en funciones ejecutivas, fluencia verbal y habilidades visuoespaciales (33). Esto apoya el importante papel de la actividad sexual en la salud de forma general.

Si bien la salud sexual es determinada por varios factores, hablar de salud sexual en el varón implica imperativamente hablar de función eréctil. Sabemos que la función eréctil será un factor predictor de la satisfacción sexual (34,35) y nos aportará información del rendimiento cognitivo del individuo. La disfunción eréctil se ha visto asociada a peores puntuaciones en velocidad de procesamiento (36,37), fluencia verbal(36) y memoria a corto plazo (36). También se ha demostrado una mayor incidencia de demencia en varones con disfunción eréctil (38). Resulta especialmente interesante analizar el trabajo de Moore et al. Sus hallazgos sitúan a la disfunción eréctil como un factor determinante de alteraciones cognitivas de mayor importancia que factores de riesgo cardiovasculares conocidos, como el tabaquismo, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial o la obesidad (36). Estos resultados son aún más llamativos si tenemos en cuenta que fueron descritos en varones relativamente jóvenes, de 55 años, siendo la disfunción eréctil de carácter leve en el 75% de ellos (36).

1.1.9 DIAGNÓSTICO

El objetivo de una conducta diagnóstica adecuada debe ser la identificación correcta de la disfunción eréctil, que a veces puede confundirse con otras patologías, como la eyaculación precoz (2).

1.1.9.1 HISTORIA CLÍNICA

Deberá llevarse a cabo una historia clínica completa, prestando atención a antecedentes psicosociales y sexuales (7). Los antecedentes médicos nos pueden informar de patologías del individuo que podrían provocar disfunción eréctil. Numerosos fármacos han demostrado asociación con la disfunción eréctil (20), por lo que debe investigarse la toma de los mismos, así como la toma de otras drogas. Al igual que en otras patologías los síntomas que describa el paciente y la realización de una anamnesis detallada nos aportarán una información muy valiosa, permitiendo evaluar las expectativas del paciente y su estado psicosocial. Interrogar por la existencia de erecciones nocturnas o matutinas es un aspecto fundamental, ya que la presencia de las mismas orientará a un origen psicógeno de la disfunción eréctil (2). Otros síntomas como la pérdida de erección de inicio súbito, completa y/o situacional orientarán a un origen

psicógeno (7). En cambio, son típicos en la disfunción eréctil de origen orgánico el inicio gradual de la enfermedad, con una progresión incremental en la pérdida de la erección (7).

1.1.9.2 EXPLORACIÓN FÍSICA

No debemos olvidar llevar a cabo una exploración física completa. Debemos reflejar la estatura y el peso, con el que obtendremos el índice de masa corporal (IMC). En ella podremos encontrarnos alteraciones que sugieran posibles causas de la enfermedad. Cobra importancia la exploración de los genitales externos y el estudio de los caracteres sexuales secundarios (7). Podríamos encontrar signos compatibles con Enfermedad de Peyronie, lesiones malignas/premalignas o signos sugestivos de hipogonadismo.

1.1.9.3 LABORATORIO

Las guías de práctica clínica de la Asociación Europea de Urología (EAU) aconsejan la realización de una analítica de glucemia en ayunas o hemoglobina glicada (A1c) y un perfil lipídico, si no se ha hecho en los 12 meses previos, así como niveles de testosterona sérica en ayunas (22).

1.1.9.4 EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA

Conociendo la relación bidireccional entre la función eréctil y el riesgo cardiovascular, resulta interesante analizar la conducta diagnóstico-terapéutica en pacientes diagnosticados de disfunción eréctil con cardiopatía preexistente conocida. Actualmente las recomendaciones empleadas son las emitidas tras el III Consenso Princeton (2010). En ellas se estratifican a los pacientes según sus cardiopatías en 3 categorías: Bajo, medio y alto riesgo. Entre los pacientes de bajo riesgo se incluirían pacientes revascularizados de forma exitosa, pacientes con HTA controlada o enfermedad valvular leve y pacientes con insuficiencia cardíaca grado I o II según la New York Heart Association (NYHA). Se consideran pacientes de alto riesgo a aquellos cuya patología cardíaca suponga que la actividad sexual sea un riesgo cardíaco significativo. Entre ellos estarían pacientes con angina de pecho inestable, HTA no controlada, insuficiencia cardíaca grado NYHA IV, infarto agudo de miocardio reciente (hace menos

de 2 semanas), arritmias de alto riesgo, miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática y patología valvular moderada-severa (especialmente estenosis aórtica). El resto de las pacientes serán considerados de riesgo indeterminado y deberán pasar una prueba de esfuerzo (Protocolo de Bruce) de 4 minutos de duración. Según las recomendaciones del III Consenso Princeton, todos los pacientes que no pasen una prueba de esfuerzo y los pacientes de alto riesgo deben suspender la actividad sexual y ser referidos para valoración por Cardiología (39).

1.1.9.5 AUTOCUESTIONARIOS

Los cuestionarios autoadministrados son una herramienta fundamental en la evaluación de la función eréctil. Los primeros descritos en el campo urológico fueron el *Derogatis Sexual Function Inventory* (1979) y el *Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction* (1986) (7). Sin embargo, será en 1997 cuando se publique el que produzca una revolución en la materia. Rosen y colaboradores publicaron en *Urology* el *International Index of Erectile Function* (IIEF), compuesto por 15 preguntas pertenecientes a 5 dominios (función eréctil, función orgásmica, deseo sexual, satisfacción del coito y satisfacción general) (40). Posteriormente, dos años más tarde, los autores desarrollaron una versión abreviada de 5 preguntas. Su objetivo fue dotar a los médicos de una herramienta más sencilla de usar, diseñada para ser empleada en el ámbito de la consulta y que permitiese establecer el diagnóstico de disfunción eréctil y el grado de la misma (41). Compuesto por 5 preguntas con 5 respuestas posibles, la puntuación obtenida por el paciente puede variar entre 5 y 25. En base a los datos del estudio que llevaron a cabo, Rosen y colaboradores establecieron el diagnóstico de disfunción eréctil con una puntuación de 21 o inferior (41). Asimismo, clasificaron el grado de disfunción eréctil de acuerdo a la puntuación obtenida: disfunción eréctil severa (puntuación de 5-7), moderada (puntuación de 8-11), leve-moderada (puntuación de 12-16) y leve (puntuación de 17-21) (41). El *Erection Hardness Score* es un test psicométrico que consta de un solo ítem específico, la rigidez de la erección reportada por el paciente y medida en una escala de 4 puntos (42). La simple aplicación y realización del cuestionario IIEF5 ha impulsado su uso en múltiples estudios para valorar la existencia y el grado de disfunción eréctil (43,44).

1.1.9.6 OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la mayoría de las situaciones no son necesarias pruebas adicionales, pero hay determinadas condiciones en las que pueden aportar beneficios. En pacientes con dificultad para hallar el origen de la disfunción eréctil se puede llevar a cabo un test de rigidez nocturna, mientras que para estudiar la vasculatura peniana se puede llevar a cabo una arteriografía pudenda o una ecografía peniana. Por otro lado, en individuos con trastornos mentales como depresión o trastorno de ansiedad sería aconsejable realizar una evaluación psicosexual (22).

1.2 COVID-19

1.2.1 HISTORIA

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un nuevo coronavirus (CoV) desconocido hasta 2019 y causante de la enfermedad Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Los inicios de este virus no son claros y ha habido mucha controversia al respecto. En Diciembre de 2019 se detectó la existencia de un brote de neumonía en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China (45). Inicialmente de causa desconocida, fueron ligados epidemiológicamente con el mercado de pescado Huanan (46). La identificación del agente causante, llamado inicialmente 2019-nCoV, fue publicada por Zhu en *The New England Journal of Medicine* (47). Posteriormente fue renombrado como el SARS-CoV-2 por el *International Committee on Taxonomy of Viruses* (48). La OMS describió la enfermedad causada por SARS-CoV-2 como COVID-19 el 11 de Febrero 2020, reflejando en el nombre el año del primer caso identificado (49). Posteriormente se declaró la situación de pandemia el 11 de Marzo de 2020 (49). Los principales hitos históricos del inicio de la pandemia y datos de distribución geográfica se pueden observar en la figura a continuación.

Figure 1. Key Events in the Early Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic

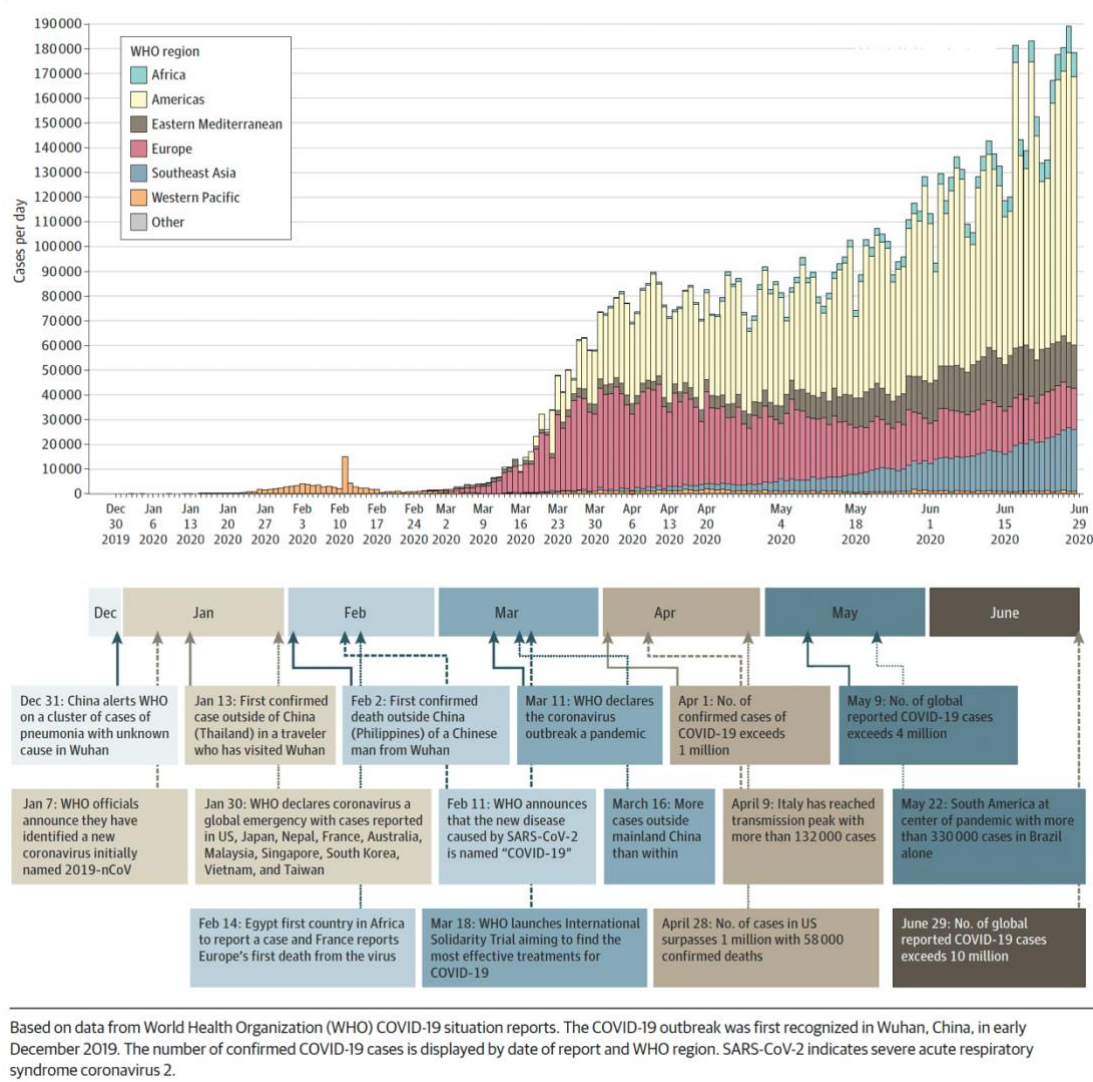


Figura 6: Hitos históricos iniciales de la pandemia. En la figura podemos observar cómo en menos de un mes tras la declaración de COVID-19 pandemia se llegó al millón de casos, y como se cuatuplicó apenas un mes más tarde (50).

1.2.2 ETIOLOGÍA

SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que ha provocado enfermedad severa en humanos a nivel mundial. El primero fue el *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS), que provocó una pandemia entre 2002-2003. El segundo fue el *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), que se originó en la península arábiga en 2012 (50).

Ante una pandemia, es crucial identificar el origen, los vectores y los mecanismos de transmisión, con el objetivo de implementar medidas preventivas que limiten los efectos de la pandemia en el futuro. Sin embargo, hasta ahora no se ha podido

determinar con exactitud el origen de SARS-CoV-2 (46). Análisis genéticos del mismo han mostrado un 79,6% de similitud con el SARS-CoV que ocasionó la pandemia SARS en 2002 (51) y un 96,2% con el coronavirus de murciélago (Bat CoV RaTG13) (52). La hipótesis más aceptada propone que el SARS-CoV-2 fue transmitido de murciélagos al pangolín, que actuó como vector intermediario entre murciélagos y humanos (51). El pangolín (Figura 7) es una especie en peligro de extinción que es introducida ilegalmente en el sur de China, debido a su uso en la medicina china tradicional y como fuente de alimentación (46). Estudios en pangolines interceptados en operaciones de contrabando en Guandong y Guangxi han observado una similitud del 85,5-92,4% del genoma del SARS-CoV-2 (46). No está claro si el pangolín es el único vector intermediario. Se han sugerido otros animales como posibles vectores intermediarios: gatos, vacas, búfalos, cabras, ovejas y palomas (53).



Figura 7: Pangolín (45).

Una fuente de Inteligencia del gobierno de los Estados Unidos relató el hecho de que tres investigadores de un laboratorio de Wuhan cayeran enfermos con síntomas compatibles con COVID-19 en Noviembre 2019, antes del comienzo del brote de neumonías (54). Esto fue más tarde corroborado por dos miembros del Comité de Investigación de la OMS en Marzo de 2021 (55). Posteriormente surgieron sospechas sobre una potencial contaminación y “escape” del virus de dicho laboratorio (54). Ya en 2011 se había alertado sobre los posibles riesgos derivados de llevar a cabo experimentos en virología , como la transmisión de enfermedades aún más graves a

humanos, lo que impulsó a científicos y gobiernos de diversos países del mundo a demandar una limitación de experimentos con patógenos potencialmente pandémicos (55). La OMS llevó a cabo una investigación en 2021 visitando el mercado de pescados de Huanan y el Instituto de Virología de Wuhan, entre otros lugares de la ciudad (55). El informe publicado tras la investigación, que se llevó a cabo entre el 14 de enero y el 10 de febrero de 2021, consideró extremadamente improbable el origen de la pandemia en un accidente de laboratorio. Reconoció que el CoV RatG13, el más próximo al SARS-CoV-2 genómicamente (90,2% de similitud) había sido secuenciado en el Instituto de Virología de Wuhan. Pero declararon que no había evidencias de la existencia de un virus como SARS-CoV-2 antes de diciembre de 2019 ni de su circulación mundial. Estimaron además el riesgo de contagio en el laboratorio bajo, dado que el número de muestras procesadas fue escaso y que las instalaciones del laboratorio eran de elevado nivel de bioseguridad (nivel 3 y 4) (56).

Sin embargo, críticas sobre las causas de la investigación alegan que el comité estuvo compuesto por 19 miembros internacionales de la OMS y 17 investigadores seleccionados por el gobierno Chino, que además tuvo derecho de veto sobre los investigadores seleccionados por la OMS (55). Esto llevó a que un grupo de investigadores conocido como *Paris Group* escribiera una carta en el diario *Le Figaro* solicitando una investigación más transparente sobre el origen de COVID-19 (57). No es la única demanda de transparencia que ha habido. Un grupo de 18 investigadores publicó en la revista *Science* una carta abierta criticando la ausencia de datos contrastados acompañando los juicios emitidos en dicho informe. Subrayaron además las palabras del Director General de la OMS, Tedros Ghebreyesus, que afirmó el 30/3/2021 que consideraba que la explicación de la hipótesis del accidente del laboratorio era insuficiente en el informe emitido por la OMS (58,59). Según una carta publicada en *Nature Medicine*, el análisis molecular de SARS-CoV-2 sugiere la transmisión a humanos como un fenómeno de selección natural y se posiciona contra la teoría de una manipulación genética en el laboratorio, si bien declara que la evidencia científica disponible no permite llegar a una conclusión firme (60). Actualmente, más de cinco años después del inicio de la pandemia, sigue sin conocerse con exactitud el origen de este agente microbiológico.

1.2.3 EPIDEMIOLOGÍA

Resulta harto difícil estimar la incidencia de COVID-19 a nivel mundial, ya que los instrumentos de diagnóstico y reporte de casos han sido desiguales a nivel mundial. La *Universidad John Hopkins* (Baltimore, Maryland, Estados Unidos) fue pionera en el seguimiento de la enfermedad. Creó la iniciativa *John Hopkins Coronavirus Resource Center* revolucionando el seguimiento de la pandemia con, lo que podríamos llamar, un control en tiempo real de los datos epidemiológicos de COVID-19. Debido a dificultades en el reporte de casos, dio por finalizada la tarea de seguimiento el 10 de marzo de 2023. Fueron descritos hasta esa fecha 676.609.955 casos de COVID-19 a nivel mundial y un total de 6.881.955 fallecimientos por dicha causa en todo el mundo. Según esta fuente, España es el 19º país en número de casos, con 13.770.429, y 119.479 fallecimientos por COVID-19 (61).

La distribución etaria en las primeras fases de la pandemia ha sido desigual entre los países, como podemos observar en la figura a continuación, tomada de una revisión publicada en Octubre 2020 (62). Se calcula que la mediana de edad de los individuos afectados por COVID-19, aunque difícil de estimar por la heterogeneidad de estudios y la diversidad geográfica, oscila entre 44 y 53 años (63–68).

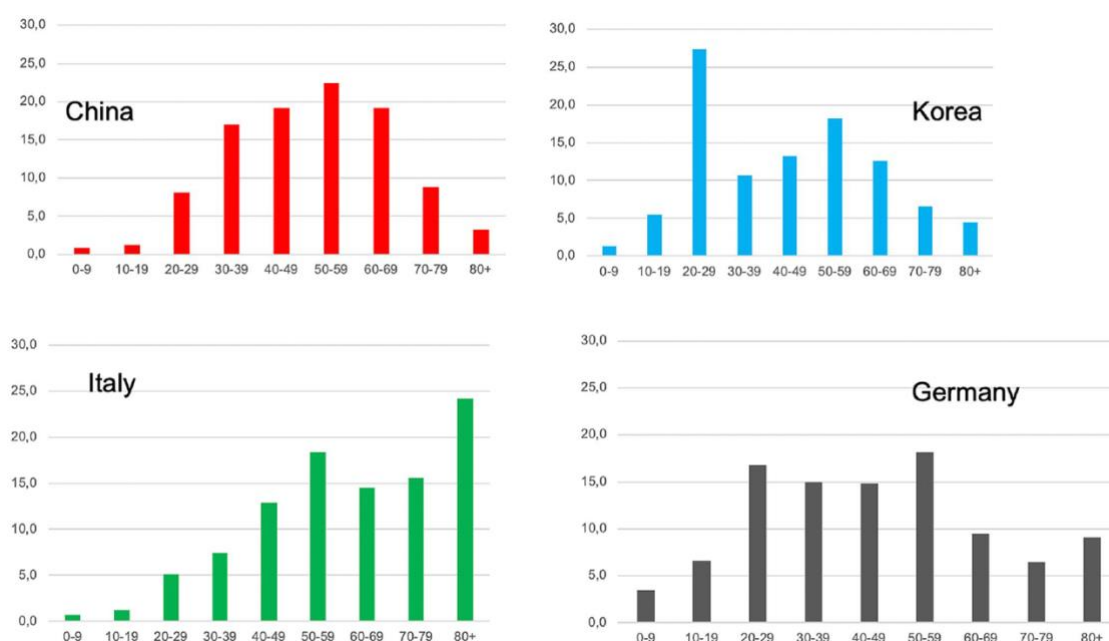


Figura 8: Distribución etaria de afectación de COVID-19 por países en los primeros meses de la pandemia. Tomado de (62).

Debemos remarcar de nuevo que, las desigualdades en la medición y reporte de diagnósticos entre los diferentes países hace casi imposible estimar el impacto real de la enfermedad a nivel mundial, probablemente mucho mayor del descrito.

1.2.4 PATOGENIA

SARS-CoV-2 codifica un conjunto de proteínas estructurales (de membrana, de nucleocápside, de envoltura y de espícula), no estructurales y accesorias (69). Tiene un diámetro de 60-140 nm y proteínas de espiga que la caracterizan, dándole un aspecto de corona solar (50). Las proteínas de espiga tendrán además una importancia especial, ya que le otorgarán el tropismo del que dispone SARS-CoV-2 (69).

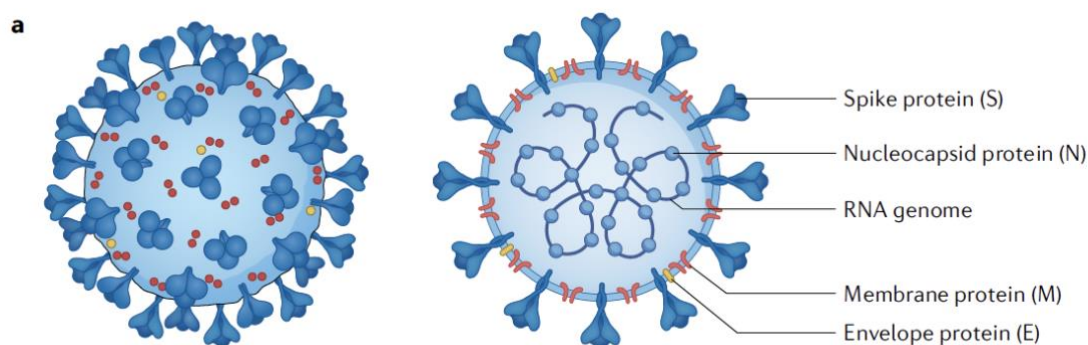


Figura 9: Estructura de SARS-CoV-2. Se pueden apreciar las proteínas de espiga (S) que lo hacen característico (69).

SARS-CoV-2 entrará en contacto en primer lugar con células ciliares de la nasofaringe o células alveolares tipo II, empleando la enzima convertidora de angiotensina II como receptor de entrada. Después de iniciar procesos de replicación, si no es limpiado por respuesta innata o adaptativa, puede desplazarse al tracto respiratorio inferior. Esto puede darse por inhalación de partículas desde el tracto superior o diseminación directa por el árbol traqueobronquial. De forma alternativa también puede afectar en primer lugar al tracto respiratorio inferior (69).

Aunque su fisiopatogenia no ha sido completamente elucidada, parece que la expresión clínica de la enfermedad podría derivarse de un déficit primario de la

producción de interferón tipo 1, seguido de una disregulación del ratio monocito-macrófago que desencadenará una respuesta inmune adaptativa (70). Tras la entrada de SARS-CoV-2 se producirá una rápida activación de la respuesta inmune innata, especialmente en pacientes con cuadros graves. Así, la infección producirá linfopenia que afectará principalmente a células T CD4+ (71,72).

Se cree que el modo más frecuente de transmisión es a través de gotas por contacto directo al hablar, toser o estornudar. El contacto mediante superficies o aerosoles parece tener un papel menor (50). La mediana del periodo de incubación es de 4-5 días, antes del inicio de los síntomas (69). La carga viral parece ser máxima en el momento del inicio de los síntomas, pero 2-3 días antes de ese momento comienza la transmisión de virus (50). Esto podría explicar la alta capacidad de transmisión del virus en fase presintomática, que algunos estudios consideran responsable de la infección en el 48-62% de casos (50).

Aunque en algunos casos la infección es asintomática, la mayoría de pacientes presenta un cuadro leve-moderado (69). Se calcula que este porcentaje oscila entre 80-90% (50,51,62). Los síntomas más frecuentes son tos, fiebre, cefalea, mialgia y diarreas (69). Entre un 4 y un 10% de los pacientes han sido ingresados en centros hospitalarios (62) y aproximadamente el 25-35% de pacientes hospitalizados han necesitado atención en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (51,62). Resulta complejo analizar el porcentaje real de ingresos por COVID-19, debido a dificultades en el registro o comorbilidades acompañantes que dificultaron el diagnóstico. En este sentido debemos valorar el registro *COVID-Associated Hospitalization Surveillance Network* (COVID-NET), creado en Estados Unidos para llevar a cabo medidas de vigilancia epidemiológica, que analizó datos procedentes de 185 condados en 13 estados, cubriendo aproximadamente el 10% de la población estadounidense. El mayor número de ingresos se estimó entre Octubre 2020 y 2021, con 519 ingresos/100000 habitantes (73), como se observa en la Figura 10.

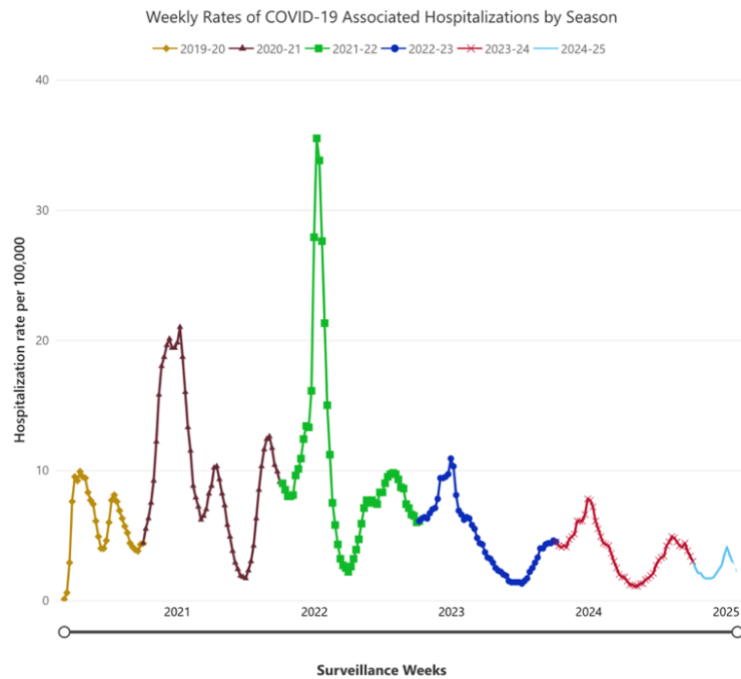


Figura 10: Tasa de hospitalización/100000 habitantes/semana desde el inicio de la pandemia (73).

Los pacientes que necesitaron ingreso lo hicieron una mediana de 7 días tras el inicio de los síntomas (50). Si los analizamos en detalle, observamos que la mediana de edad osciló entre 47 y 73, siendo aproximadamente el 60% de ellos varones. Entre el 60-90% de los individuos hospitalizados tuvieron comorbilidades previas, siendo las más frecuentes HTA (48-57%), diabetes (17-34%), enfermedad cardiovascular (21-28%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (4-10%), enfermedad renal crónica (ERC) (3-13%), cáncer (6-8%) y hepatopatía crónica (<5%) (50). El síntoma más frecuente de la enfermedad grave ha sido dificultad para respirar, como resultado de la hipoxemia. Una vez debuta la disnea e hipoxemia, se instauro progresivamente un fallo respiratorio grave. Algunos pacientes cumplirán criterios diagnósticos del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), definido por una hipoxemia severa asociada a opacidades radiológicas bilaterales en los primeros 7 días de exposición a factores predisponentes conocidos, siendo el cuadro no explicable por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de fluidos (69). Por ello, el 29-91% de enfermos ha precisado ventilación mecánica invasiva (50). Aunque la mayoría de niños han tenido cuadros leves, entre el 7-10% han desarrollado enfermedad de curso severo (51). En Norteamérica y Europa se ha descrito un síndrome en niños con similitudes clínicas a la enfermedad de Kawasaki (50).

1.2.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de confirmación será realizado mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), prueba que identifica ARN de SARS-CoV-2 en diversas muestras biológicas (74) y es considerada el gold-estándar (50). La sensibilidad del test varía según el momento de obtención del mismo en relación a la exposición del sujeto a SARS-CoV-2. De esta forma la sensibilidad diagnóstica será el 33% 4 días después de la exposición al coronavirus, 62% en el día del inicio de los síntomas y 80% 3 días después del inicio de los síntomas (50). Las muestras procedentes del tracto respiratorio inferior, como aquellas obtenidas por lavado broncoalveolar, proporcionan un mayor rendimiento diagnóstico que las obtenidas del tracto respiratorio superior (74). La sensibilidad de las muestras de escobillado nasofaríngeo podría alcanzar el 97%, frente a las muestras de saliva (85%), nasal (86%) o faringe (68%) (45). La recogida de muestras biológicas debe ser llevada a cabo por personal entrenado que utilice Equipos de Protección Individual y haga una correcta manipulación de la muestra. En caso contrario, podría dar lugar a un falso negativo (74). Otros factores que podrían llevar a un falso negativo serían el tiempo desde la exposición y el lugar de obtención de la muestra (50). Las pruebas de RT-PCR se basan en el reconocimiento de ARN específico del virus. Por ello, mutaciones virales podrían alterar el rendimiento diagnóstico llevando a falsos negativos (45).

La necesidad de resultados diagnósticos rápidos y baratos sin precisar un laboratorio con ciertas condiciones de bioseguridad ha llevado a la creación de pruebas de diagnóstico rápido. Su realización en pacientes asintomáticos podría llevar a falsos negativos, dada su baja sensibilidad en este caso (alrededor del 50%). En cambio, en pacientes sintomáticos podría llegar al 98,2% (74).

1.2.6 COMPLICACIONES

En cuanto a las posibles complicaciones derivadas de COVID-19, la más grave es sin duda el desarrollo de un SDRA, por su mal pronóstico. Se ha descrito su aparición en

el 15-31% de pacientes hospitalizados (46,50). Sin embargo, SARS-CoV-2 se ha visto asociado a otras muchas complicaciones a corto y largo plazo.

1.2.6.1 OTRAS COMPLICACIONES

Se han descrito como posibles complicaciones de COVID-19 alteración funcional a nivel cardíaco, cerebral, pulmonar, hepático, renal y en el sistema de la coagulación. Centrándonos en aquellos pacientes hospitalizados, se ha descrito insuficiencia renal (9%), disfunción hepática (19%), alteración coagulación y sangrado (10-25%) o shock séptico (6%) (50). Los pacientes ingresados en UCI han demostrado tener más complicaciones que aquellos no ingresados (46).

Uno de los sistemas más estudiado desde el inicio de COVID-19 ha sido el de la coagulación. En la fase inicial de la infección se verán niveles elevados de Dímero D y fibrinógeno, mientras que el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de protrombina y el recuento de plaquetas serán normales la mayoría de las veces. Estas alteraciones crean un estado procoagulante que debilita los mecanismos de defensa y la inmunidad del huésped. Además alterará la homeostasis de las células endoteliales desencadenando fenómenos de microangiopatía, formación local de trombos y finalmente coagulopatía sistémica que desencadenará trombosis y complicaciones tromboembólicas mayores (75). En una importante revisión publicada en *JAMA* en 2020 se describen un 10-25% de fenómenos trombóticos (venosos o arteriales) entre pacientes hospitalizados. Este porcentaje aumenta hasta el 31-59% en pacientes ingresados en UCI (50). Tamayo et al. han analizado la aparición de fenómenos trombóticos en una serie retrospectiva de 2894 pacientes en un estudio publicado en 2022. Describieron fenómenos trombóticos en el 3,45% de la población, teniendo todos ellos estudio de trombofilias sin alteraciones. Observaron que los fenómenos venosos fueron dos veces más frecuentes que los arteriales. Resulta alarmante conocer que el 70% de ellos fueron diagnosticados en

pacientes en seguimiento ambulatorio (no ingresados), con cuadros clínicos no graves. Además el diagnóstico de un fenómeno trombótico duplicó el riesgo de precisar intubación y de mortalidad a 90 días (76). Estos hallazgos se complementan con estudios de autopsia en pacientes fallecidos por COVID-19, donde se han identificado tromboembolismo o fenómenos de microtrombosis en capilares alveolares en más del 60% de los pacientes (77).

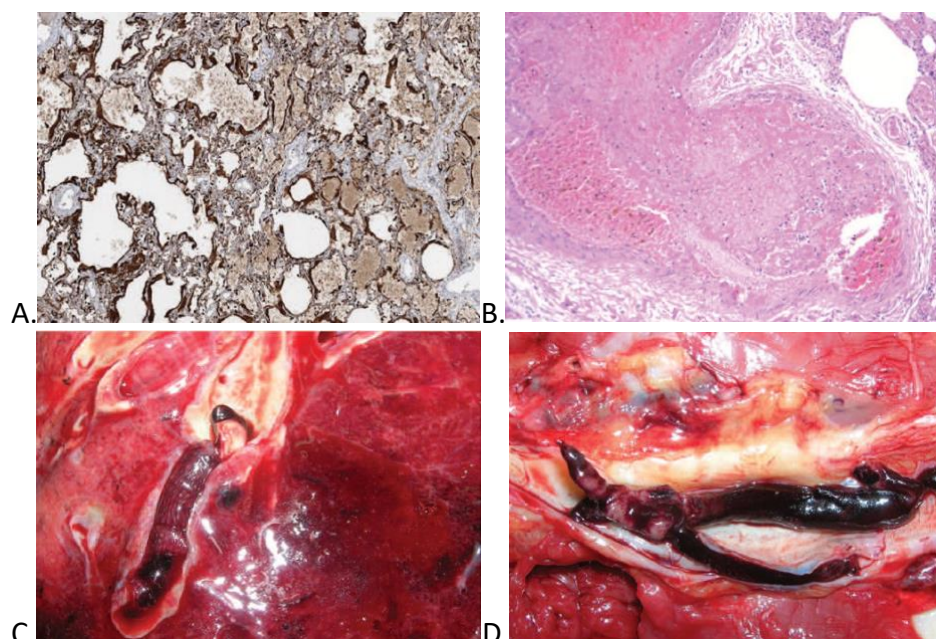


Figura 11: Fenómenos trombóticos. A) Membranas hialinas en relación con daño alveolar (tinción de citoqueratina AE1/AE3, magnificación X50). B) Embolismo pulmonar (tinción de hematoxilina-eosina, magnificación X100). C) Hallazgo macroscópico de embolismo pulmonar en autopsia. D) Trombosis venosa profunda como hallazgo macroscópico en autopsia (77).

Si bien es una complicación rara, se ha estudiado extensamente la aparición de tormenta de citoquinas y otros fenómenos hematológicos como el síndrome de activación macrofágica (50). Algunas citoquinas han demostrado poder comportarse como marcadores de complicaciones y cuadros severos. Niveles elevados de HGF e IL-1alfa, junto con bajo niveles de IL-27 en el momento del ingreso pueden predecir la aparición de eventos clínicos desfavorables. Además, niveles de HGF e IL-1 α elevados podrían predecir mortalidad (78).

Ciertos parámetros hematológicos también han demostrado ser predictores de complicaciones. Niveles de dímero D elevados han servido para identificar la presencia de fenómenos trombóticos con un 90% de exactitud (76).

A nivel neurológico se ha descrito una miríada de síntomas neurológicos (79). Los síntomas más frecuentemente descritos han sido cefalea, mareo, alteraciones del gusto/olfato y alteración de la conciencia (80). Hasta el 21,3% de pacientes ingresados ha mostrado algún síntoma neurológico, siendo la cefalea (5,4%) el más frecuente y hallando accidentes cerebrovasculares en el 1,4% de ellos (81). Los pacientes ingresados y aquellos con cuadros más graves manifestarán más síntomas y de mayor gravedad. En un estudio francés en el que el 45,2% pacientes padecieron COVID-19 severo o con ingreso en UCI, se ha descrito alteración del estado mental (52,4%), encefalopatía (38,3%) e ictus (28,4%), entre otros (79). Estudios en la base de datos británica *UK Biobank* han mostrado cambios debidos a la enfermedad en pacientes estudiados mediante resonancia magnética. Se ha observado una reducción de la materia gris en la corteza orbitofrontal y el giro parahipocampal, así como daños en regiones conectadas con la corteza primaria olfatoria y una reducción del tamaño cerebral. Estos hallazgos se han complementado con el hallazgo de menores puntuaciones en test de funciones cognitivas, que persistieron incluso cuando se excluyeron pacientes que precisaron ingreso(82).

Haciendo referencia a las complicaciones del sistema cardiovascular, se han descrito cuadros de miocarditis, miocardiopatías, arritmias ventriculares e incluso inestabilidad hemodinámica ligados a COVID-19(50). A pesar de los esfuerzos, los mecanismos exactos que justifican el daño cardíaco se desconocen. Uno de los mecanismos de entrada conocidos de SARS-CoV-2 en el organismo es a través del receptor de angiotensina 2. En el corazón hay un 7,5% de las células que expresan este receptor, por lo que se ha hipotetizado con su entrada en el corazón a través de este medio. En

autopsias realizadas a pacientes COVID-19 se ha hallado presencia de SARS-CoV-2 en células cardíacas (83).

1.2.6.2 CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD. Post-COVID-19.

Desde el inicio de COVID-19 ha existido una preocupación por la recuperación de la salud de los pacientes, habida cuenta del deterioro sufrido en la fase aguda de la enfermedad. La calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL según sus siglas en inglés) es una herramienta de medida del impacto de la salud en la calidad de vida y se define como la “salud física y psíquica percibida por un individuo o un grupo de personas” (84). Existen diversos instrumentos de medida para su valoración, como los reconocidos SF-36, EQ-5D-5L o el *Saint George’s Respiratory Questionnaire* (SGRP).

Numerosas investigaciones han analizado el impacto de COVID-19 en la HRQOL. Gran parte de estas se han llevado a cabo en pacientes hospitalizados o ingresados en UCI, probablemente por la mayor preocupación sobre su recuperación y su facilidad de reclutamiento. Parece que aquellos pacientes con cuadros de COVID-19 moderados o severos tendrán más afectación de su HRQOL. Arnold et al. describieron cómo tres meses después de la fase aguda, mientras que el 59% de pacientes con COVID-19 leve reportaron síntomas, el 89% de los pacientes con COVID-19 severo los presentaron (85). Esto ha sido replicado en otros estudios (86,87). No debemos sin embargo subestimar el posible impacto a largo plazo de los cuadros leves de COVID-19. Malesevic et al. estudiaron de forma prospectiva la aparición de síntomas en una muestra de 112 pacientes donde el 90% tuvo un cuadro de COVID-19 leve. A pesar del carácter leve de la enfermedad, se reportó a 6 meses la presencia de cansancio (81%), dificultad para la concentración (59,8%), disnea (59,8%), intolerancia al ejercicio (52,7%) y dolor torácico (49%). Más de un tercio de los pacientes (33,7%) reportó puntuaciones inferiores a 50 en EQ-VAS

(*Visual Analogic Scale*), escala autoreportada por el paciente que puntúa la salud general entre 0 y 100 (88).

La mayoría de artículos se centran en el análisis de la HRQoL a 3 o 6 meses tras la fase aguda (85,87–89). Si evaluamos la afectación 1 año después de la fase aguda, observamos el efecto desfavorable de COVID-19 sobre la HRQOL, incluso en cuadros de COVID-19 de carácter leve. En la serie de Maestre-Muñiz, el 80,4% de los pacientes no ingresados declaró algún síntoma un año después de la infección aguda (90).

El antecedente de COVID-19 no es el único factor que entrará en juego. Se han visto diferencias en la recuperación de la HRQOL entre diversos países con arreglo a su nivel socioeconómico. De esta forma, pacientes de países con ingresos más elevados como Noruega o Reino Unido han obtenido mayores puntuaciones en cuestionarios que en Irán (89). Esto podría ser explicado por la implementación de medidas de salud pública que ayudarían a la recuperación tras la enfermedad.

La presencia de síntomas COVID-19 tras la fase aguda ha sido investigada por múltiples grupos que han denominado a esta condición de múltiples formas. La OMS ha impulsado la realización de un consenso Delphi tratando de unificar este cuadro bajo el término Post-COVID-19, que define así: “Enfermedad que ocurre en individuos con antecedente de infección por SARS-CoV-2 probable o confirmada, usualmente 3 meses desde el inicio de COVID-19 con síntomas que duran durante al menos 2 meses y que no pueden ser explicados por un diagnóstico alternativo. Comúnmente incluyen cansancio, falta de aire y disfunción cognitiva [...] generalmente tienen un impacto en el funcionamiento diario. Los síntomas pueden ser el nuevo inicio después de una recuperación inicial de un episodio de COVID-19 agudo o persistir desde la infección inicial. Los síntomas pueden fluctuar o reaparecer en el tiempo” (91). En Estados Unidos la acepción empleada por el *Center of Diseases Control and Prevention* (CDC) es Long COVID, que

definen como una “enfermedad crónica que ocurre después de la infección por SARS-CoV-2 y está presente durante al menos 3 meses. Long COVID incluye un amplio rango de síntomas o problemas (*conditions* en inglés) que pueden mejorar, empeorar o persistir” (92). En Reino Unido el organismo *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* emplea *ongoing symptomatic COVID-19* (en español COVID-19 sintomático persistente) y *post-COVID-19 syndrome*, para cuadros con síntomas que duran 4-12 semanas o más de 12 semanas tras la fase aguda de COVID-19, respectivamente (93). La ausencia de criterios unificados, tanto en la naturaleza de los síntomas como en su duración, solo aumenta la confusión y dificulta la realización de estudios que analicen realmente el alcance de esta enfermedad.

Los mecanismos por los que se produce son desconocidos. Se cree que existen un daño tisular a largo plazo, compatible con las alteraciones radiológicas pulmonares observadas incluso 6 meses después de la fase aguda de COVID-19 (94). El virus o partes de sus componentes (proteína S y N) podrían persistir en los tejidos (95), desencadenando la activación persistente a largo plazo de respuestas bioquímicas e inflamatorias, causantes de estrés mitocondrial (87), e incluso respuestas autoinmunes(95). Además, la inflamación endotelial e inmutrombosis(95) podrían llevar a fenómenos de hipoxia/hipoxemia(87).

La heterogeneidad de definiciones, criterios de inclusión, criterios diagnósticos y metodología empleada entre diferentes estudios dificulta la estimación de la epidemiología de la enfermedad. En este sentido debemos hacer referencia a una importante revisión publicada por Greenhalgh en *Lancet* en 2024, donde 4 años de COVID-19 permiten apreciar desde un punto de vista más amplio las consecuencias de post-COVID-19. En ella se describe la presencia de post-COVID-19 en el 50-85% de individuos hospitalizados no vacunados, en el 10-35% de individuos no hospitalizados

vacunados y en el 8-12% de individuos vacunados. Describen un mayor riesgo de afectación en mujeres de 35-50 años, personas con bajo nivel socioeconómico, enfermedades crónicas (diabetes tipo II, asma, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica), no vacunados y elevado IMC. No hay consenso sobre las diferencias en la aparición de la enfermedad entre diversas variantes (Alpha [B.1.1.7], delta [B.1.617.2] y ómicron [B.1.1.529]) (95). Los síntomas más típicamente descritos son cansancio (94,95), disnea (87,94), dolor o alteraciones cognitivas (*brain fog*) (95), entre otros.

Resulta imperativo analizar el impacto sobre la percepción de salud general y los sistemas económicos de una enfermedad ahora considerada crónica como post-COVID-19. Malik analizó la relación entre post-COVID-19 y la HRQOL. La mediana de puntuación en EQ-VAS en pacientes post-COVID-19 fue baja, con un score de 59 (sobre 100). El síntoma más frecuentemente reportado en este estudio fue cansancio (64%), seguido por disnea (39,5%). Se cifra la presencia de trastorno de estrés postraumático en el 15-20% de pacientes post-COVID-19, aunque el mecanismo de aparición no está claro y podría relacionarse con la alteración del sueño descrita en el 47% de pacientes (87). Parece razonable dudar de la capacidad para desempeñar una profesión de forma adecuada en estas condiciones. Beyer analizó como el cansancio llevaba a un peor *performance* físico, y reflexionó sobre las dificultades para volver a trabajar en aquellas personas con una alteración física o psíquica (96). Deberíamos añadir que no sólo se debería incidir la dificultad para trabajar, sino la productividad laboral, como ya hizo Rojanasart con la disfunción eréctil (15). En la figura se muestran datos de una gran muestra de pacientes post-COVID-19 de Inglaterra y Escocia estudiados entre febrero y marzo 2024, donde observamos que un 5,7% se declararon como inactivos sin búsqueda activa de empleo y casi un 2% estaban en paro en el momento del análisis. Existen dificultades para analizar el impacto económico de la enfermedad a nivel mundial, debido a la escasa cantidad de estudios procedente de países de escasos recursos

(95).

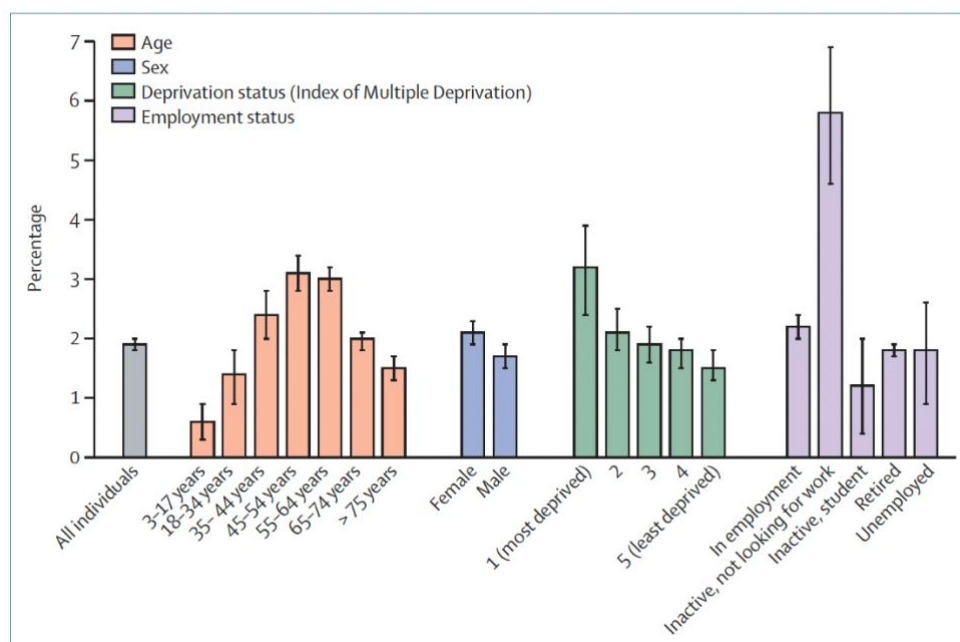


Figura 12: Análisis descriptivo de la población británica con síntomas de long COVID autoreportados con una duración de al menos 12 semanas. Datos originales de: Office of National Statistics Winter COVID-19 Infection Survey 2023-2024 (95).

1.2.7 DISFUNCIÓN ERÉCTIL Y COVID-19. ¿CUÁL ES SU RELACIÓN?

En Julio de 2020, apenas 5 meses después de la denominación de la enfermedad causada por SARS-CoV-2 COVID-19 (49), el grupo de investigación de Jannini publicó una revisión acerca de los efectos de la pandemia sobre la función eréctil. En ella mostraron preocupación por su afectación en supervivientes de COVID-19. Hipotetizaron sobre un posible efecto desfavorable de COVID-19 sobre la erección, mencionando los niveles de testosterona, la afectación endotelial y aspectos psicológicos como posibles causantes (97).

Meses más tarde, el mismo grupo de investigadores publicó el primer estudio analítico que reportó un empeoramiento de la función eréctil en pacientes COVID-19 en un entorno clínico real (98). Bajo un atractivo título (*“Mask up to keep it up”*) y un diseño simple pero efectivo, obtuvieron unos sólidos resultados que confirmaron los temores manifestados por ellos mismos unos meses antes. A través de una encuesta *online* y

midiendo la función eréctil empleando el IIEF-5, reportaron un mayor porcentaje de disfunción eréctil en el grupo de pacientes con COVID-19 (28% frente a 9,3%; $p=0,03$). Modelos de regresión logística confirmaron el efecto negativo de COVID-19 en la aparición de disfunción eréctil, junto a otras variables como la edad, el IMC o el estado psicológico (98). Dieron así comienzo a una vertiginosa y excitante carrera por estudiar los efectos de COVID-19 sobre la erección.

Algunas líneas de trabajo han tratado de aislar SARS-CoV-2 en órganos del sistema reproductor masculino, con el objetivo de establecer una relación causal entre la infección y el desarrollo de disfunción eréctil. Un estudio comparativo demostró la existencia de partículas de SARS-CoV-2 en muestras tisulares de pene. Se obtuvieron en pacientes con antecedente de COVID-19 sometidos a cirugía de implante de prótesis de pene. Los autores atribuyeron el hallazgo al tropismo de SARS-CoV-2 por el endotelio cavernoso (99). A pesar de que en autopsias de pacientes fallecidos por COVID-19 se observaron cambios en los testículos, con daños en los túbulos seminíferos, menor cantidad de células de Leydig y signos de inflamación, sólo se aisló mediante RT-PCR la existencia de SARS-CoV-2 en 1 de los 10 individuos que compusieron el estudio. Podría ser explicado por la gran concentración de SARS-CoV-2 hallada en el organismo de este individuo y la diseminación hematógena del virus(100). En este sentido resulta interesante el descenso de niveles de testosterona observado en pacientes COVID-19 (101) y en pacientes con disfunción eréctil y post-COVID-19 asociado (102).

El empleo de bancos de datos poblacionales, procedentes de organismos nacionales o de compañías proveedoras de servicios médicos, se ha mostrado como una útil herramienta al poder analizar grandes conjuntos de datos. Hebert et al. emplearon la base de datos *IBM MarketScan*, que proporciona información de 215 millones de pólizas sanitarias. En análisis de regresión logística multivariante el antecedente de COVID-19 estuvo asociado con el diagnóstico de disfunción eréctil (103). Por otro lado, un estudio estadounidense describió el antecedente de COVID-19 como factor de riesgo para disfunción eréctil. Emplearon una base de datos nacional (*TriNetX Research Network*) cuya área de población cubre alrededor de 66 millones de personas. Mediante un análisis de pareamiento por puntaje de propensión, comparando 230.517 varones

con antecedente de COVID-19 frente a 232.645 sin él, hallaron que el diagnóstico de COVID-19 se asoció a disfunción eréctil (OR 1,2; 1-1,25 IC 95%; $p=0,04$) (104). Katz et al. obtuvieron unos resultados similares en una investigación realizada sobre una base de datos de la *Universidad de Florida* (Florida, Estados Unidos), al describir un riesgo de sufrir disfunción eréctil 3,68 veces mayor en la cohorte de pacientes con antecedente de COVID-19 (105). Por otra parte, Zhang en su revisión sistemática describió un riesgo de sufrir disfunción eréctil 2,64 veces mayor en individuos con antecedente de COVID-19 (106).

Algunos trabajos carecieron de datos de función eréctil previos a la enfermedad COVID-19. Sin embargo, incluso en pacientes con antecedente de disfunción eréctil conocida sus *scores* empeoraron durante la infección. Salar et al. describieron un empeoramiento de puntuación en IIEF-5 estadísticamente significativo en varones con disfunción eréctil conocida enfermos de COVID-19, tanto en cuadros leves (no hospitalizados) como moderados (hospitalización sin ingreso en UCI) (107).

A lo largo de la enfermedad han surgido diferentes variantes. Se ha descrito un empeoramiento de la función eréctil en pacientes infectados con la variante *Omicron*, comparándola con la función eréctil de los mismos pacientes preinfección (108).

Los datos expuestos previamente se acompañan de un aumento de la venta de fármacos orales para la disfunción eréctil. Un interesante trabajo comparó las ventas de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE5) en Estados Unidos entre 2018-2020 y a partir de 2020. Aunque tras la declaración del estado de pandemia hubo un descenso de las ventas (abril y mayo de 2020), posteriormente se produjo un repunte y en diciembre 2020 las cifras de ventas fueron un 67% mayores que las de febrero de 2020. A modo de grupo control, se comprobó que las ventas de otros tratamientos urológicos como tamsulosina o finasteride no cambiaron (109).

Aunque la literatura descrita hasta ahora aporta evidencia sobre la relación de COVID-19 y la disfunción eréctil, los investigadores trataron de dar respuesta a otra pregunta: ¿Es reversible el efecto deletéreo de COVID-19 sobre la función eréctil? Un

estudio tailandés describió una mejoría de la prevalencia de disfunción eréctil en pacientes hospitalizados por COVID-19 3 meses después frente al ingreso (50,3% frente a 64,7%; $p=0,002$), siendo esta aun así mayor que la prevalencia de la población tailandesa general (37,5-42,2%) (110). Hu et al. estudiaron a 67 pacientes con antecedente de COVID-19 una mediana de 80 y 174 días después de su recuperación y los compararon con una cohorte histórica. Presentaron disfunción eréctil el 44,8% ($p<0,0001$) y el 30,1% ($p=0,06$) de la cohorte COVID-19 en la primera y la segunda evaluación, respectivamente, mientras que la prevalencia de disfunción eréctil en la cohorte histórica fue 17,1% (111). Aún en ausencia de datos estadísticamente significativos observamos el impacto de COVID-19 incluso 6 meses después de la infección, en un estudio probablemente afectado por su pequeño tamaño muestral. Gök llevó a cabo un estudio dividiendo a su población en 4 grupos: 1) Antecedente de COVID-19 en los últimos 6 meses; 2) Antecedente de COVID-19 en los 6-12 meses previos; 3) Antecedente de COVID-19 hace más de 12 meses; 4) No antecedente de COVID-19. Los grupos 1 y 2 obtuvieron puntuaciones en el test IIEF-5 compatibles con disfunción eréctil. Aunque el grupo 3 obtuvo puntuaciones que no demostraron disfunción eréctil, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 2 y 3 (112). No existen según nuestra búsqueda bibliográfica otros estudios focalizados en la evaluación de la función eréctil a los 12 meses o más tras la infección. Por lo tanto, actualmente, la reversibilidad de la disfunción eréctil tras COVID-19 continúa siendo una incógnita.

1.2.8 ¿AFECTA LA VACUNACIÓN FRENTE A SARS-CoV-2 A LA FUNCIÓN ERÉCTIL?

Aunque se ha descrito una relación entre la vacunación frente a SARS-CoV-2 y Long COVID (113), hay pocos trabajos que hayan específicamente evaluado la relación entre dicha vacuna y la función eréctil. Mehta et al. reportaron la ausencia de efectos de la vacuna sobre la función eréctil (114), pero la muestra no incluyó pacientes con antecedente de COVID-19. Conociendo los efectos deletéreos de COVID-19 sobre la función eréctil, sería interesante analizar cómo interactúa la vacuna con la función eréctil en pacientes que hayan sufrido COVID-19. Diaz et al. no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la función eréctil de individuos vacunados y no vacunados (115). Si analizamos en detalle su trabajo, aunque incluyeron pacientes con

antecedente de COVID-19, no llevaron a cabo un análisis específico contemplando la relación entre la vacuna y la función eréctil. La variedad de dosis administradas, marcas, políticas de salud entre países y probablemente presiones comerciales dificulta la realización de estudios que aporten luz en este aspecto.

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La disfunción eréctil, definida como la incapacidad para conseguir o mantener una erección (1,2), es una enfermedad con una incidencia creciente a nivel mundial (9–11) que varía entre poblaciones y área geográficas. Un artículo reciente realizado en varios países reporta una prevalencia de 38,6-52,2% (11). Provoca unos efectos desfavorables sobre la salud del individuo, que tendrá una peor calidad de vida y obtendrá peores puntuaciones en dominios de salud mental en cuestionarios validados (13). A nivel económico, llevará a mayores tasas de absentismo y presentismo laboral (13,15). Asimismo podría llegar a producir una pérdida del 16,4% del PIB per cápita anual (17). A nivel de sistemas sanitarios, el NHS estima unos costes anuales derivados de la enfermedad de 43,8 millones de libras esterlinas (16).

COVID-19, enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2 (45), ha afectado a más de 600 millones de personas desde finales de 2019 (61). La mayoría de pacientes (80-90%) han padecido cuadros leves (69). Pese a esto, COVID-19 se ha visto asociado a múltiples complicaciones a corto y largo plazo: cardiológicas, hematológicas, respiratorias, neurológicas y a nivel de la HRQOL (46,50,87–90,75–81,85). En 2021 se describió por primera vez la asociación de COVID-19 a disfunción eréctil (98), relación descrita igualmente en otros estudios posteriores (103–106). Resulta crucial saber si este efecto es reversible tras la fase aguda de COVID-19. La literatura al respecto es escasa (110–112) y, en ausencia de evidencias que indiquen lo contrario, el efecto desfavorable de COVID-19 sobre la función eréctil parece prolongarse en el tiempo.

La función eréctil guarda una íntima relación con la salud sexual. Es un determinante de satisfacción sexual (34,35) y un varón sexualmente activo tendrá una mayor salud autopercebida que uno no sexualmente activo (30). La disfunción eréctil producirá alteraciones cognitivas (36,37) y podría llegar a producir demencia (38). Por otro lado, es un fuerte predictor de enfermedades cardiovasculares (20), prediciendo la aparición de angina coronaria en el 70% de pacientes, a la que precede en 3 años (24). Aunque no se conoce su mecanismo con exactitud, podría ser explicado por fenómenos

de aterosclerosis (25) y de alteración endotelial (7,27), entre otros. El riesgo cardiovascular en pacientes con disfunción eréctil es mayor en aquellos más jóvenes (26) y por ello la prevención es crucial. Se estima que si se llevara a cabo un *screening* de enfermedades cardiovasculares en varones con disfunción eréctil, se podrían evitar 1,1 millones de eventos cardiovasculares y conseguir un ahorro de 28,5 millones de dólares a 20 años (28).

Hasta la fecha no se han diseñado estrategias con el objetivo de prevenir las complicaciones de COVID-19 sobre la erección, y su erradicación parece imposible a corto plazo (116,117). Además, existe una ausencia de evidencia sobre la duración del impacto de COVID-19 sobre la función eréctil, que podría ser permanente. En este escenario es imprescindible predecir los efectos negativos de COVID-19 sobre la función eréctil, teniendo en cuenta su importancia como marcador de enfermedades cardiovasculares (20) y su relevancia en la salud sexual y general (30,34,35). La creación de una herramienta predictora de disfunción eréctil en pacientes recuperados de COVID-19 podría identificar pacientes que se beneficiarían de un *screening* de enfermedades cardiovasculares, evitando un empeoramiento de salud e incluso su fallecimiento. Por ello, nuestro objetivo fue crear un modelo predictivo de riesgo para la identificación de factores implicados en la predicción de disfunción eréctil 12 meses después de la recuperación de COVID-19.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Uno de los efectos desfavorables de COVID-19 descrito en múltiples trabajos es el desarrollo de disfunción eréctil, cuya duración es desconocida. Sin embargo, hasta la fecha no se ha creado herramienta para predecir la aparición de disfunción eréctil en individuos afectados por COVID-19.

Nuestra hipótesis es que es posible predecir el riesgo de desarrollar disfunción eréctil en pacientes con antecedente de COVID-19 un año después de haber pasado la enfermedad, mediante el empleo de un modelo predictivo.

4. OBJETIVO

4. OBJETIVO

Nuestro objetivo fue crear un modelo predictivo de riesgo, para identificar factores implicados en el desarrollo de disfunción eréctil 1 año después de haber sufrido COVID-19.

La aplicación de un modelo predictivo con este objetivo posibilitaría la identificación precoz de aquellos individuos en riesgo de desarrollar disfunción eréctil. Así se podrían implementar medidas preventivas destinadas a evitar los efectos adversos y las complicaciones de la enfermedad.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO

Se diseñó un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico, llevado a cabo en las siguientes instituciones: Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Hospital Universitario Río Hortega y Hospital Santa Bárbara de Soria. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de cada uno de los centros participantes: Comité de Ética en la Investigación con Medicamentos (CEIm) Área de Salud Valladolid Este (código de proyecto: PI-GR-21-2405), CEIm Área de Salud Valladolid Oeste (código de proyecto: 21-PI211) y CEIm Área de Salud Burgos y Soria (código de proyecto: 2873). El estudio se llevó a cabo siguiendo los estándares éticos de la Declaración de Helsinki y los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio.

5.2 POBLACIÓN

Los pacientes que conformaron la población del estudio fueron divididos según su antecedente de COVID-19 formando dos grupos:

- I) Grupo COVID-19: Antecedente de enfermedad COVID-19.
- II) Grupo CONTROL: No antecedente de diagnóstico microbiológico de enfermedad COVID-19.

Se empleó un muestreo de conveniencia debido a la limitada disponibilidad de casos de interés. Según nuestros criterios de inclusión identificamos 1072 pacientes elegibles entre los tres centros participantes. Tras la aplicación de los criterios de exclusión obtuvimos la muestra final del estudio (Figura 13).

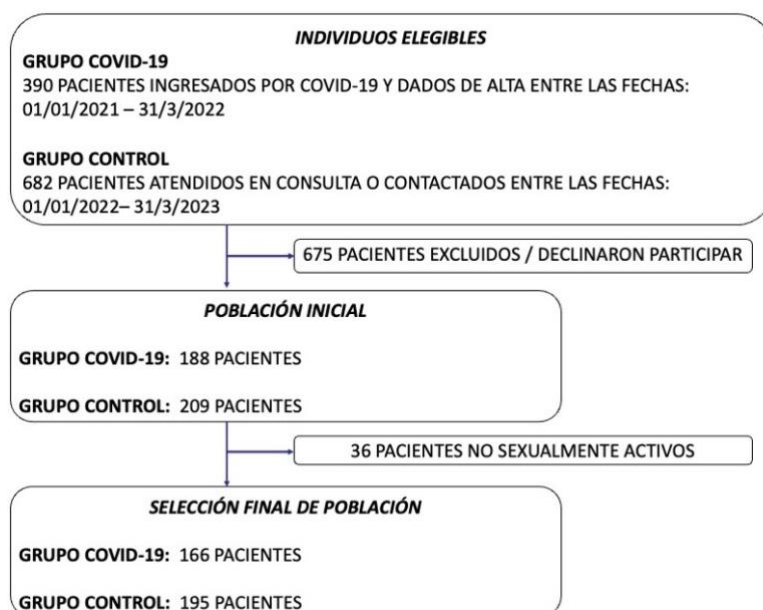


Figura 13: Diagrama de flujo mostrando los procesos de selección llevados a cabo para obtener la población del estudio final. Se aplicaron los criterios de exclusión y se descartaron aquellos individuos definidos como no sexualmente activos.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

I) Grupo COVID-19: Varones de 40-70 años, hospitalizados por diagnóstico de COVID-19 (diagnóstico establecido por RT-PCR o muestra nasofaríngea recogido mediante hisopo) añadido a criterios clínicos o radiológicos (fiebre resistente a tratamiento médico, neumonía diagnosticada por radiografía de tórax/tomografía computerizada), siguiendo los protocolos institucionales de los centros participantes en el momento de la realización del estudio. Datos de alta entre el 1/1/2021 y el 31/3/2022.

II) Grupo CONTROL: Varones de 40-70 años, sin diagnóstico microbiológico previo de COVID-19 ni antecedente de hospitalización en los 12 meses previos. Reclutados en consultas externas de Urología y por los investigadores del estudio entre el 1/4/2022 y el 31/3/2023.

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Antecedente de cirugía rectal por vía abdominal.
- Antecedente de cirugía uretral o prostática.
- Antecedente de cirugía de implante de prótesis de pene.
- Historia de disfunción eréctil conocida.
- No sexualmente activos: Aquellos individuos que declararon no haber mantenido relaciones sexuales en el mes previo a la realización del estudio fueron considerados no sexualmente activos.

5.5 VARIABLES

5.5.1 Variable principal.

La variable principal del estudio fue la disfunción eréctil. El diagnóstico de disfunción eréctil fue establecido empleando el autocuestionario IIEF-5 (Figura 14). De acuerdo a su definición, establecimos el diagnóstico de disfunción eréctil cuando el paciente obtuvo un score de 5-21 puntos, mientras que una puntuación de 22-25 descartó el diagnóstico (41).

Seleccione la opción que mejor describa su situación durante las 4 semanas previas.

¿Cómo clasificaría su confianza para conseguir y mantener una erección?	
1	Muy baja
2	Baja
3	Moderada
4	Alta
5	Muy alta
Cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual, ¿con qué frecuencia sus erecciones fueron suficientemente rígidas para la penetración?	
1	Nunca / Casi nunca
2	Pocas veces (menos de la mitad de las veces)
3	A veces (aproximadamente la mitad de las veces)
4	La mayoría de veces (mucho más de la mitad de las veces)
5	Casi siempre / Siempre
Durante el acto sexual, ¿con qué frecuencia fue capaz de mantener la erección después de haber penetrado a su pareja?	
1	Nunca / Casi nunca
2	Pocas veces (menos de la mitad de las veces)
3	A veces (aproximadamente la mitad de las veces)
4	La mayoría de veces (mucho más de la mitad de las veces)
5	Casi siempre / Siempre
Durante el acto sexual, ¿qué grado de dificultad tuvo para mantener la erección hasta el final del acto sexual?	
1	Extremadamente difícil
2	Muy difícil
3	Difícil
4	Ligeramente difícil
5	No difícil
Cuando intentó el acto sexual, ¿con qué frecuencia fue satisfactorio para usted?	
1	Nunca / Casi nunca
2	Pocas veces (menos de la mitad de las veces)
3	A veces (aproximadamente la mitad de las veces)
4	La mayoría de veces (mucho más de la mitad de las veces)
5	Casi siempre / Siempre

Figura 14: Versión en español del IIEF-5. Cada una de las preguntas tiene 5 opciones. Las preguntas son de respuesta única. Todas las preguntas deben ser respondidas.

5.5.2 Variables independientes.

Se llevó a cabo una revisión de la literatura en PubMed (118) para identificar posibles factores de riesgo para el desarrollo de disfunción eréctil. Los factores de riesgo seleccionados fueron estudiados como variables independientes.

Epidemiológicas

- Edad
- IMC: Su fórmula es la siguiente:

$$IMC = \frac{Peso (kg)}{Altura^2 (m^2)} \quad \text{Eq.1}$$

- Nivel más alto de educación: Dividido en:
 1. Sin estudios.
 2. Estudios primarios.
 3. Estudios secundarios.
 4. Estudios superiores.
- Ocupación: La ocupación laboral fue estratificada según la Clasificación Nacional de Ocupaciones CNO-11 descrita por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (119). Así, se describen los siguientes grupos de ocupaciones:
 1. Directores y Gerentes.
 2. Técnicos y profesionales científicos e intelectuales.
 3. Técnicos; Profesionales de apoyo.
 4. Empleados contables, administrativos y otros empleados de oficina.
 5. Trabajadores de los servicios de restauración, personales, protección y vendedores.
 6. Trabajadores cualificados en el sector agrícola, ganadero, forestal y pesquero.

7. Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y la construcción (excepto operadores de instalaciones y maquinaria).
8. Operadores de instalaciones y maquinaria, y montadores.
9. Ocupaciones elementales.
10. Ocupaciones militares.

- Actividad física: Clasificada según el International Physical Activity Questionnaire, que divide la actividad física en baja, moderada o alta (Figura 15) (120).

Bajo (Categoría 1)	No realiza ninguna actividad física.
	La actividad física que realiza no es suficiente para alcanzar las categorías 2 o 3.
Moderado (Categoría 2)	3 o más días de actividad física vigorosa durante al menos 25 minutos por día.
	5 o más días de actividad física moderada y/o caminar al menos 30 minutos por día.
	5 o más días de una combinación de caminar y/o actividad de intensidad moderada y/o vigorosa, alcanzando un gasto energético de al menos 600 Mets por minuto y por semana.
Alto (Categoría 3)	Realiza actividad vigorosa al menos tres días por semana alcanzando un gasto energético de 1500 Mets por minuto y semana.
	7 o más días por semana de una combinación de caminar y/o actividad de intensidad moderada y/o vigorosa alcanzando un gasto energético de al menos 3000 Mets por minuto y por semana.

Figura 15: Clasificación de la actividad física del International Physical Activity Questionnaire (120).

- Estado civil: Según se describe en el INE (121) se delimitaron las categorías:
 1. Soltero.
 2. Casado.
 3. Viudo.
 4. Separado.
 5. Divorciado.

- Convivencia en hogar: Haciendo referencia a los convivientes del individuo en su hogar y dividido según el INE (122) en:
 1. Hogar unipersonal.
 2. Parejas sin hijos que convivan en hogar.
 3. Parejas con hijos que convivan en hogar.
 4. Hogares monoparentales con hijos.
- Estado de vacunación frente a SARS-CoV-2: Consideramos vacunados aquellos individuos que recibieron alguna dosis de cualquiera de las marcas disponibles.

Hábitos

- Tabaquismo: Definimos como fumadores a aquellos pacientes con consumo regular de cigarrillos durante más de 6 meses en el momento de la evaluación en el estudio. Fue cuantificado según el índice paquetes-año (IPA). Consideramos no fumadores a aquellos individuos que no hubieran fumado algún cigarrillo en los 6 meses previos al estudio.

$$IPA = \frac{\text{número de cigarrillos al día} \times \text{número de años de fumador}}{20} \text{ Eq. 2}$$

- Alcohol: Definimos como bebedores a aquellos pacientes con consumo regular de alcohol durante más de 6 meses en el momento de la evaluación en el estudio.
- Café: Definido como el consumo diario de al menos una taza de café (no descafeinado) al día.
- Cannabis: Considerando el consumo 3 o más veces por semana en el mes previo a la realización del estudio.

Comorbilidades:

Antecedente de comorbilidad con diagnóstico establecido por su médico de atención primaria o especialista, referido por el paciente.

- Cardiopatía isquémica.
- HTA.
- Fibrilación auricular.
- Insuficiencia cardíaca.
- Ictus.
- Arteriopatía periférica.
- Diabetes.
- Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS)
- EPOC.
- Asma.
- Hipotiroidismo.
- ERC.
- Hepatopatía crónica activa.
- Enfermedad de Parkinson.
- Antecedente de enfermedad oncológica.
 - a) En tratamiento activo.
 - b) En remisión.
- Ansiedad/depresión
- Síntomas del tracto urinario inferior (STUI).
- Enfermedad autoinmune.

Tratamientos activos:

Se registraron la toma en el momento del estudio de estatinas, diuréticos no tiazídicos, betabloqueantes, espironolactona, corticoides orales, acenocumarol, nuevos anticoagulantes orales, heparina de bajo peso molecular (HBPM), antiplaquetarios, benzodiacepinas,

antidepresivos, anticolinérgicos, antagonistas del receptor alfa-1 adrenérgico / inhibidores de la 5-alfa reductasa o antipsicóticos.

Otras:

En la cohorte COVID-19 se recogió el ingreso en UCI por empeoramiento de los síntomas.

5.6 RECOGIDA DE DATOS

Diseñamos un cuestionario con preguntas referentes a las variables descritas previamente. Los individuos completaron el cuestionario a través de una entrevista telefónica o lo rellenaron a través de un cuestionario de *Google Forms* entre el 1/1/2022 y 31/3/2023:

- Grupo Control: <https://forms.gle/HUMsV1rW2UGtNC4c6> (accedido 22/2/2025)
- Grupo COVID-19: <https://forms.gle/pi4cWXorjGALStoWA> (accedido 22/2/2025)

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.7.1 Descriptiva

En primer lugar, llevamos a cabo un análisis descriptivo de la población de las variables de interés. Describimos los resultados en mediana (rango intercuartílico) para las variables continuas y en frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Las casillas vacías o con datos erróneos fueron eliminados. Se llevó a cabo una comparación de los grupos de la muestra. Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson, se analizó la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 fuera mayor de un 20%, se utilizó el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías. Las

comparaciones de los valores cuantitativos se realizaron mediante la prueba T de Student para muestras independientes. Los datos fueron analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 29.0 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

5.7.2 Test de proporciones

Calculamos la frecuencia de disfunción eréctil en cada una de las cohortes y llevamos a cabo un test de proporciones. El test de proporciones, especialmente útil en datos expresados en forma de frecuencias, es una prueba estadística que permite comparar porcentajes o frecuencias entre dos o más grupos. En todo test debe existir una hipótesis nula (H_0) y una hipótesis alternativa (H_1). Cuando comparamos porcentajes entre dos grupos, la H_0 establece que las proporciones de ambos grupos son iguales. Por otro lado, la H_1 establece que las proporciones de ambos grupos son diferentes. De esta forma, mediante la aplicación de un test Z y la obtención de un valor de p sabremos si las proporciones de observación de un evento son iguales o diferentes entre poblaciones.

En nuestro caso el objetivo fue comparar la diferencia en los porcentajes de disfunción eréctil en ambos grupos. La hipótesis nula afirmó que la proporción de disfunción eréctil fue similar en ambos grupos, mientras que la hipótesis alternativa afirmó que estas eran diferentes. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. El nivel de confianza en nuestro z-test hipótesis fue 0,95. La ecuación del test de proporciones (z-test) realizado fue la siguiente:

$$Z_{test} = \frac{\frac{x_1}{n_1} - \frac{x_2}{n_2}}{\sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \quad \text{Eq.3}$$

p = proporción disfunción eréctil de la población total

x_1 = casos disfunción eréctil en el grupo CONTROL

x_2 = casos disfunción eréctil en el grupo COVID – 19

n_1 = población en el grupo CONTROL

n_2 = población en el grupo COVID – 19

Donde la proporción de la población (p) se define por la ecuación:

$$p = \frac{n_1 + n_2}{x_1 + x_2} \quad \text{Eq.4}$$

5.7.3 Modelo de regresión

Se utilizó un modelo de regresión logística para la selección de variables implicadas en la predicción de disfunción eréctil, siguiendo la metodología detallada en la Figura 16:

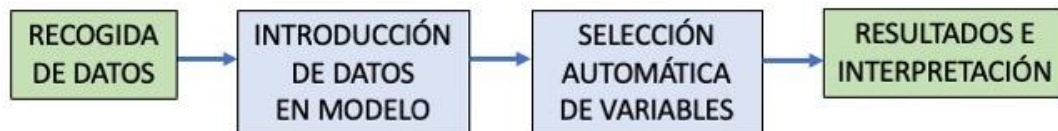


Figura 16. Diagrama de flujo de trabajo mostrando los procesos implementados para la creación del modelo.

La variable disfunción eréctil es de naturaleza dicotómica, indicando el 0 un “no-éxito” y denotando el 1 un “éxito” en un conjunto de experimentos de Bernoulli siguiendo una distribución binomial. Por ello, optamos por un modelo estadístico que cumpliese las propiedades intrínsecas de esta variable: un modelo binario de regresión logística.

5.7.4 Cálculo de correlación de Pearson

Inicialmente empleamos el test de Correlación de Pearson para eliminar variables altamente correlacionadas. El coeficiente de correlación es un número que expresa el grado de dependencia de un conjunto con respecto del otro. Es necesario remarcar que esto no implica necesariamente causalidad. En términos matemáticos, podemos considerar el coeficiente de correlación de Pearson como la covarianza normalizada; esto es mostrado por la letra griega ρ (ro), como se muestra en la siguiente ecuación:

$$\rho_{xy} = \frac{C_{xy}}{\sigma_x \sigma_y}, \quad \text{Eq.5}$$

Donde:

- C_{xy} es la covarianza
- σ_x y σ_y son las respectivas desviaciones estándar de los grupos de variables.

Este valor está en el intervalo [-1,1] y su interpretación se describe en la Tabla siguiente:

Tabla 1: Interpretación del coeficiente de correlación de Pearson.

Valor	Interpretación
$\rho=1$	Los dos conjuntos de datos mantienen una dependencia lineal.
$\rho=-1$	Los dos conjuntos de datos mantienen una dependencia lineal inversa.
$\rho=0$	Los dos conjuntos son señales ortogonales.

Empleamos el valor 0,8 como el límite para la expulsión de variables altamente correlacionadas. Esto se hizo para evitar la multicolinealidad, que puede afectar a la interpretación del modelo de regresión.

5.7.5 Regresión logística en una variable dicotómica

La regresión logística binaria es una técnica estadística cuyo objetivo es probar hipótesis o relaciones causales cuando la variable dependiente (variable a predecir) es una variable binaria; es decir, tiene sólo dos categorías (éxito o fracaso). Aunque su interpretación podría parecer un modelo de regresión lineal múltiple, usado cuando la variable dependiente es ordinal o escalar, la regresión logística está basada en probabilidades. En esta técnica, la variable independiente trata de predecir la probabilidad de que algo ocurra frente a la probabilidad de que no ocurra. El modelo de regresión logística es descrito en la siguiente ecuación:

$$\log \frac{p(X)}{1-p(X)} = w_1x_1 + w_2x_2 + w_3x_3 \dots w_nx_n \quad \text{Eq.6}$$

Sustrayendo la probabilidad $p(x)$ de la Eq.6, obtenemos la Eq.7

$$p(x) = \frac{e^s}{1+e^s}; s = w_1x_1 + w_2x_2 + w_3x_3 \dots w_nx_n \quad \text{Eq.7}$$

Mediante el empleo de este modelo podemos usar un algoritmo de optimización para minimizar el error entre las probabilidades deseadas, ajustando el vector de peso W . Para llevar a cabo esto, hemos usado el algoritmo L-BFGS (123).

5.7.6 Regresión logística como un modelo de selección de atributos

Como puede verse en la Eq.7, el polinomial s , relaciona directamente cada variable con un peso asociado, que determina la contribución de la probabilidad al éxito o fracaso en experimento de Bernoulli. Estos coeficientes w_n implícitamente aportan la importancia de cada variable estudiada. Dichos pesos son el *input* para un algoritmo de selección recursiva, que busca iterativamente eliminar las variables de menor importancia para optimizar el modelo. Así, entrena el modelo recursivamente hasta obtener el número deseado de variables.

5.7.7 Rendimiento del modelo

Para medir el rendimiento de los modelos obtenidos, con el objetivo de verificar su efectividad como herramienta de predicción y la correcta selección de atributos que impactan en la variable a predecir, se emplearon las métricas Área Bajo la Curva o *Area Under Curve* (AUC) y *Receiver Operating Characteristic* (ROC chart).

5.7.8 Medición de ROC y AUC

La curva ROC permite evaluar el rendimiento de un modelo de clasificación binaria. Esta curva muestra cómo varía la tasa de verdaderos positivos (TPR o *True Positive Rate*) frente a la tasa de falsos positivos (FPR o *False Positive Rate*), a diferentes umbrales de clasificación. El AUC es la medición de la capacidad global del modelo para discriminar entre clases sin importar el umbral de decisión, y es usado como un resumen de la curva ROC. Además, aporta una medida agregada del rendimiento en todos los umbrales de clasificación posibles.

5.7.9 Diseño de experimentos

Para recoger los datos necesarios para obtener el mejor modelo posible, diseñamos un experimento factorial de 2 factores: Modelo y Variable. Se ejecutaron varios modelos de regresión con un número creciente de variables para seleccionar el de mayor AUC. Decidimos de forma arbitraria aumentar el número de variables en cada modelo de 5 en 5 hasta un máximo de 40 variables, con el objetivo de reducir los costes de los procedimientos estadísticos en cada paso. De esta forma se ejecutaron en total 8 modelos de regresión logística. Por ello, en el experimento factorial, expuesto en la tabla 2, el factor modelo tiene 8 niveles (8 modelos de regresión realizados) y el factor variable a predecir 1 nivel (la disfunción eréctil es la única variable a predecir).

Para cada uno de los modelos de regresión logística realizados, se seleccionaron 9 puntos de corte donde se estimaron la sensibilidad, 1-especificidad y su exactitud. Asimismo, se obtuvo el valor de la AUC y se generó su curva ROC asociada.

Tabla 2. Experimento factorial diseñado. Se llevaron a cabo 8 modelos de regresión logística, compuestos por un número creciente de variables desde 5 hasta 40. Calculamos para cada uno de los niveles la métrica AUC y se generó la respectiva curva ROC. El factor variable a predecir tiene un solo nivel: Disfunción eréctil.

MODELO	FACTOR 1 / FACTOR 2	VARIABLE A PREDECIR
		DISFUNCIÓN ERÉCTIL
	REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA SELECCIÓN DE 5 VARIABLES	AUC, ROC
	...	...
	REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA SELECCIÓN DE 40 VARIABLES	AUC, ROC

AUC: Area under the curve; ROC: receiver operator characteristics.

Empleamos el lenguaje de programación *Python* (de *Python Software Foundation*) versión 3.8 y la librería de paquetes *Sklearn* (versión 1.1) (124) para llevar a cabo el análisis descriptivo y el modelo de regresión logística.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 DESCRIPTIVA DE LA POBLACIÓN. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

La muestra final del estudio la conformaron 361 individuos: 166 (46%) varones en el grupo COVID-19 y 195 (54%) en el grupo Control. Los individuos del grupo COVID-19 llevaron a cabo el cuestionario del estudio una mediana de 374 días (rango intercuartílico 20) después del alta. La mediana de edad fue 55 años en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,4$). El IMC fue mayor en el grupo COVID-19 (28,3 kg/m²) ($p=0$) y hubo diferencias en el nivel más alto de educación ($p<0,001$), profesión ($p<0,001$) y estado civil en pareja ($p=0,002$). Se registró un mayor consumo de alcohol y café en el grupo Control, con valores de p de $<0,001$ y $0,001$ respectivamente. Por otro lado, el hábito tabáquico fue mayor en el grupo COVID-19 ($p=0,02$). El análisis descriptivo de las variables sociodemográficas de la muestra se expone en la Tabla 3.

La comparación de las comorbilidades y tratamientos de la población arroja datos de interés: Mientras que la prevalencia de disfunción eréctil fue 55,9% en el grupo COVID-19, en el grupo control fue 44,1% ($p<0,001$). Se halló en el grupo COVID-19 una mayor frecuencia de HTA ($p=0,02$), diabetes ($p=0,03$), ansiedad/depresión ($p=0,002$). No existieron diferencias entre ambos grupos en la presencia de cardiopatía isquémica, ictus, arteriopatía periférica y enfermedad oncológica, entre otras. La Tabla 4 expone la distribución de las comorbilidades y tratamientos en la población del estudio, así como su comparación.

Tabla 3: Comparación de las características sociodemográficas entre los grupos de la población a estudio. La última columna expresa el valor de p obtenido en la comparación de cada una de las variables.

Variable	Grupo		p - valor
	Control ($n=195$)	COVID-19 ($n=166$)	
Edad (años, rango intercuartílico)	55 (15)	55 (14)	0,4
IMC (kg/m ²)	26.3 (5)	28 (6)	0
Nivel más alto de educación (casos (%))			<0,001
Primaria	25 (34.7)	47 (65.3)	
Secundaria	43 (37.4)	72 (62.6)	
Universitaria	126 (73.3)	46 (26.7)	
Profesión (casos (%))			<0,001
Directores	8 (34.8)	15 (65.2)	
Científicos	100 (73)	37 (27)	
Técnicos	6 (37.5)	10 (62.5)	
Contables	10 (62.5)	6 (37.5)	
Restauración	16 (51.6)	15 (48.4)	
Agricultura	1 (12.5)	7 (87.5)	
Industria	20 (44.4)	25 (55.6)	
Montadores	3 (17.6)	14 (82.4)	
Elementales	1 (25)	3 (75)	
Militares	2 (100)	0 (0)	
Retirados	25 (44.6)	31 (55.4)	
Desempleados	3 (50)	3 (50)	
Actividad física (casos (%))			0,2
Baja	96 (50.8)	93 (49.2)	
Moderada	78 (55.3)	63 (44.7)	
Alta	21 (67.7)	10 (32.3)	
Estado civil en pareja (casos (%))	173 (55.3)	140 (44.7)	0,002
Hogar (casos (%))			0,3
Unipersonal	17 (45.9)	20 (54.1)	
Monoparental	4 (66.7)	2 (33.3)	
Pareja sin hijos	79 (55.2)	64 (44.8)	
Pareja con hijos	9 (42.9)	12 (57.1)	
Alcohol (casos (%))	97 (67.8)	46 (32.2)	<0,001
Tabaquismo (casos (%))	94 (48.5)	100 (51.5)	0,02
Café (casos (%))	159 (59.1)	110 (40.9)	0,001

Se han considerado estadísticamente significativos aquellos valores de $p < 0,05$. IMC=Índice de Masa Corporal.

Tabla 4: Comparación de las comorbilidades y tratamientos entre los grupos de la población a estudio. La última columna expresa el valor de *p* obtenido en la comparación de cada una de las variables.

Variable	Grupo		<i>p</i> - valor
	Control (<i>n</i> = 195)	COVID-19 (<i>n</i> =166)	
Cardiopatía isquémica (casos (%))	5 (25)	15 (75)	0,1
HTA (casos (%))	45 (44.1)	57 (55.9)	0,02
Fibrilación auricular (casos (%))	6 (35.3)	11 (64.7)	0,1
Insuficiencia cardíaca (casos (%))	1 (16.7)	5 (83.3)	0,1
Ictus (casos (%))	4 (30.8)	9 (69.2)	1
Arteriopatía periférica (casos (%))	4 (50)	4 (50)	0,8
Diabetes (casos (%))	10 (33.3)	20 (66.7)	0,03
SAHS (casos (%))	11 (57.9)	8 (42.1)	0,7
EPOC (casos (%))	3 (33.3)	6 (66.7)	0,2
Hipotiroidismo (casos (%))	6 (60)	4 (40)	0,7
Asma (casos (%))	12 (63.2)	7 (36.8)	0,4
ERC (casos (%))	6 (75)	2 (25)	0,2
Hepatopatía crónica activa (casos (%))	4 (66.7)	2 (33.3)	0,5
Enfermedad de Parkinson (casos (%))	0 (0)	0 (0)	
Cáncer (casos (%))	6 (40)	9 (60)	0,3
Ansiedad/Depresión (casos (%))	6 (23.1)	20 (76.9)	0,002
STUI (casos (%))	22 (56.4)	17 (43.6)	0,8
Enfermedad autoinmune (casos (%))	2 (25)	6 (75)	0,1
Disfunción eréctil (casos (%))	83 (44.1)	105 (55.9)	<0,001
Estatinas (casos (%))	29 (42)	40 (58)	0,03
Diuréticos no tiazídicos (casos (%))	39 (46.4)	45 (53.6)	0,1
Beta-bloqueantes (casos (%))	6 (18.8)	26 (81.3)	<0,001
Espironolactona (casos (%))	1 (50)	1 (50)	0,9
Corticoides (casos (%))	2 (66.7)	1 (33.3)	0,7
Acenocumarol (casos (%))	5 (50)	5 (50)	0,8
Nuevos anticoagulantes orales (casos (%))	1 (16.7)	5 (83.3)	0,1
HBPM (casos (%))	0 (0)	0 (0)	0,1
Antiplaquetarios (casos (%))	12 (37.5)	20 (62.5)	0,05
Benzodiacepinas (casos (%))	6 (26.1)	17 (73.9)	0,009
Antidepresivos (casos (%))	1 (16.7)	5 (83.3)	0,1
Anticolinérgicos (casos (%))	5 (62.5)	3 (37.5)	0,6
A1RA/5-ARI (casos (%))	21 (55.3)	17 (44.7)	0,9
Antipsicóticos (casos (%))	3 (100)	0 (0)	
Estancia en UCI (casos (%))	-	24 (14.5)	
Vacunación SARS-CoV-2	191 (54.6)	159 (45.4)	0,002

Se han considerado estadísticamente significativos aquellos valores de *p*<0,05. HTA=Hipertensión arterial. SAHS=Síndrome de Apneas Hipopneas del Sueño. EPOC=Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. ERC=Enfermedad Renal Crónica. STUI=Síntomas del Tracto Urinario Inferior. HBPM=Heparina de Bajo Peso Molecular. A1RA=Antagonista del Receptor adrenérgico Alfa-1. 5-ARI=Inhibidor de la 5 Alfa-Reductasa. UCI=Unidad de Cuidados Intensivos.

6.2 TEST DE PROPORCIONES

Para la realización del test de proporciones se empleó la Eq.3, expuesta en el apartado Análisis Estadístico de Material y Métodos (página 68). Se reportaron 83 casos de disfunción eréctil en el grupo Control (frecuencia del 43%) y 105 casos en el grupo COVID-19 (frecuencia del 64%). El valor del test Z fue -3.964 y el valor de $p = 7,4 \times 10^{-5}$. El valor negativo del Z-test refleja que la proporción de disfunción eréctil en el grupo Control fue menor que en el grupo COVID-19. El valor de p asociado, inferior a 0,05, rechaza la hipótesis nula y acepta la hipótesis alternativa, que afirma que las frecuencias de disfunción eréctil entre ambos grupos son diferentes. A continuación, se muestran los datos (Tabla 5) y las ecuaciones del z-test realizado.

Tabla 5. Datos de la población del estudio a emplear en el test de proporciones realizado.

Grupo	Casos Disfunción Eréctil	Población total	Frecuencia Disfunción eréctil
Control	83	193	43%
COVID-19	105	164	64%

Tras aplicar los valores de nuestra población a la ecuación del Z-test obtuvimos el valor del Z-test de nuestro estudio y su valor de p .

$$Z_{test} = \frac{\frac{x_1}{n_1} - \frac{x_2}{n_2}}{\sqrt{p(1-p)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} ; \text{ donde } p = n_1 + n_2 / x_1 + x_2$$

$$Z_{test} = \frac{\frac{83}{193} - \frac{105}{164}}{\sqrt{0,5277(1-0,5277)\left(\frac{1}{193} + \frac{1}{164}\right)}} = -3,964; \text{ Valor de } p = 7,4 \times 10^{-5}$$

6.3 MODELO DE REGRESIÓN

6.3.1 CORRELACIÓN DE PEARSON

La aplicación del test de Correlación de Pearson proporcionó el valor del coeficiente de correlación en cada variable. No se llevó a cabo el estudio de la correlación de las variables Enfermedad de Parkinson y tratamiento con HBPM con respecto a otras variables del estudio, al no haber ningún caso en la población del estudio. Siguiendo los criterios expuestos en el apartado Material y Métodos, se eliminaron tres variables, al obtener un coeficiente de correlación de 0,8 o superior: Tratamiento con diuréticos no tiazídicos (coeficiente de correlación = 0,9), tratamiento con benzodiacepinas (coeficiente de correlación = 0,9) y tratamiento con antipsicóticos (coeficiente de correlación = 0,8). Los coeficientes de correlación obtenidos para variables sociodemográficas, comorbilidades y tratamientos se muestran en las tablas 6,7 y 8, respectivamente.

Tabla 6: Matriz de Correlación de Pearson. Estudio de variables sociodemográficas, vacunación frente a SARS-CoV-2 y disfunción eréctil con respecto al total de las variables del estudio.

	Grupo	Edad	IMC	Tabaquismo	Alcohol	Cannabis	Café	AF	NE	Ocupación	Pareja actual	Convivencia	VAC	DE
Grupo	1	0,1	0,2	0,1	-0,2	-0,1	-0,2	0	-0,3	0,2	-0	0	-0,1	0,2
Edad	0,1	1	0	0,2	0,1	-0,1	0,1	0,1	-0,2	0,1	0,1	-0,2	-0,1	0,4
IMC	0,2	0	1	0,1	-0	-0,1	-0	-0,1	-0,1	0,1	0	0	-0,1	0,1
Tabaquismo	0,1	0,2	0,1	1	0,2	0,1	0,1	0,1	-0,2	0,1	-0	-0	0,1	0,1
Alcohol	-0,2	0,1	-0	0,2	1	0,1	0,2	0,1	0,1	-0	0,1	0,1	-0,1	-0
Cannabis	-0,1	-0,1	-0,1	0,1	0,1	1	-0	-0	-0	-0,1	-0,2	0,1	-0	-0,1
Café	-0,2	0,1	-0	0,1	0,2	-0	1	-0	0,1	-0,1	0	-0	-0	-0,1
Actividad física	0	0,1	-0,1	0,1	0,1	-0	-0	1	0	-0,1	0,1	-0,1	0	0,1
Nivel de estudios	-0,3	-0,2	-0,1	-0,2	0,1	-0	0,1	0	1	-0,4	0,1	0,1	0,1	-0,2
Ocupación	0,2	0,1	0,1	0,1	-0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,4	1	0	-0	-0	0,1
Pareja actual	-0	0,1	0	-0	0,1	-0,2	0	0,1	0,1	0	1	-0,1	-0,1	-0
Convivencia	0	-0,2	0	-0	0,1	0,1	-0	-0,1	0,1	-0	-0,1	1	0,1	-0,2
Cardiopatía isquémica	0,1	0,2	0	0,1	-0,1	-0	-0,1	0,1	-0,2	0	0	-0,2	-0	0,2
HTA	0,1	0,3	0,3	0,1	0	-0	-0	-0,1	-0,1	0	0,1	-0	0	0,3
Fibrilación auricular	0,1	0,2	0,1	0,1	-0	-0	-0	-0	-0,2	0	-0	-0,1	-0	0,1
Insuficiencia cardíaca	0,1	0,1	0,1	-0	0,1	0,1	0	0	-0,1	-0	-0	0	-0	0,1
Ictus	0,1	0,1	0	0,1	0,1	0,1	0	0	-0	-0,1	-0	0,1	-0	0,1
Arteriopatía periférica	0	0,1	0,1	0,1	0	0,1	-0,1	-0	-0,1	-0	-0	-0	-0	0,2
Diabetes	0,1	0,2	0,1	0,1	-0,1	0,1	-0,2	-0	-0,2	0	-0,1	-0	-0	0,2
SAHS	-0	0	0,2	0	-0	-0	-0	-0,1	-0,1	-0	0	0,1	-0	0
EPOC	0,1	0,1	0,1	0,1	-0,1	-0	-0	-0	-0,1	0,1	-0	-0,1	-0	0,1
Hipotiroidismo	-0	0	0,1	-0	0	-0	0,1	-0	0	0,1	0,1	-0	-0	0,1
Asma	-0	-0	0,1	-0,2	-0	-0	0,1	-0	-0,1	0,1	0,1	-0	-0	-0
Enfermedad renal crónica	-0,1	0,1	-0,1	-0,1	-0	-0	-0,1	-0	0,1	-0,1	-0	0,1	-0	0,1
Hepatopatía activa	-0	-0	0,1	0,1	-0,1	-0	-0	0	-0,1	0	-0	-0	-0	0
Cáncer	0,1	0,1	-0	0	-0	-0	-0	0,1	-0,1	0,1	-0	-0	-0	0,1
Síndrome ansiosodepresivo	0,2	0,1	0	0,1	-0	0	-0,1	0,1	-0,1	0,1	0	-0	-0	0,1
STUI	-0	0,4	0	0,1	-0,1	-0,1	0	0,1	-0,1	0,1	0	-0,2	-0	0,2
Enfermedad autoinmune	0,1	-0,1	-0	0	0	-0	0	0,1	-0,1	-0	-0	0	-0	0,1
Tratamiento estatinas	0,1	0,2	0,1	0,2	0	0	-0,1	0	-0,1	0,1	0	-0	0,1	0,2
Diuréticos no tiazídicos	0,1	0,3	0,3	0,1	0	0	-0,1	-0	-0,1	0	0,1	-0	-0	0,3
Betabloqueantes	0,2	0,3	0,2	0,1	-0	0	-0,1	-0	-0,2	0	0	-0,1	-0	0,3
Espironolactona	0	0,1	0,1	-0,1	0	-0	-0	0	-0,1	0	-0,1	-0,1	-0	0,1
Corticoides	-0,1	-0	-0	-0,1	-0,1	-0	-0	0	0,1	-0,1	0	-0	-0	-0
Sintrom	0	0,1	0,1	0	0,1	-0	-0,1	-0	-0,1	-0	-0	-0	-0	0,1
NACOs	0,1	0,1	0	0	-0,1	-0	-0,1	-0	-0,1	0	0,1	-0,1	-0	0
Antiagregación oral	0,1	0,3	0,1	0,2	-0	0	-0,1	0,1	-0,1	-0,1	0	-0,1	-0	0,2
Benzodiacepinas	0,1	0,1	0	0,1	0	0	-0,1	0,1	-0,1	0,1	0,1	-0,1	-0	0,1
Antidepresivos	0,1	0	-0	0,1	-0,1	-0	-0,1	0,1	-0	0	-0	0,1	-0	0
Tratamiento STUI	0	0,4	0,1	0,1	-0	-0,1	0	0,1	-0,1	0,1	0	-0,1	-0	0,2
Anticolinérgicos	-0	0,2	-0,1	0,1	-0,1	-0	-0	0	-0,1	0	-0	-0,1	-0	0,1
Antipsicóticos	-0,1	-0	-0,1	0	-0,1	-0	-0,1	0,1	0,1	-0,1	-0,1	0,1	0,8	-0
Vacunación SARS-CoV-2	-0,1	-0,1	-0,1	0,1	-0,1	-0	-0	0	0,1	-0	-0,1	0,1	1	-0
DE	0,2	0,4	0,1	0,1	-0	-0,1	-0,1	0,1	-0,2	0,1	-0	-0,2	-0	1

Sombreado en azul aquellos valores de coeficientes de correlación de 0,8 o superior. IMC=Índice de Masa Corporal. HTA=Hipertensión arterial. SAHS=Síndrome de Apneas-hipopneas del sueño. EPOC=Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. STUI=Síntomas del Tracto Urinario Inferior. NACOs=Nuevos Anticoagulantes Orales. DE=Disfunción eréctil. AF=Actividad Física. NE= Nivel de estudios. VAC= Vacunación frente a SARS-CoV-2

Tabla 7: Matriz de Correlación de Pearson. Estudio de comorbilidades con respecto al total de las variables del estudio.

	CI	HTA	FA	IC	Ictus	AP	Diabetes	SAHS	EPOC	Hipotiroidismo	Asma	ERC	Hepatopatía	Cáncer	SA	STUI	EA
Grupo	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0,1	-0	0,1	-0	-0	-0,1	-0	0,1	0,2	-0	0,1
Edad	0,2	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0	0,1	0	-0	0,1	-0	0,1	0,1	0,4	-0,1
IMC	0	0,3	0,1	0,1	0	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	-0,1	0,1	-0	0	0	-0
Tabaquismo	0,1	0,1	0,1	-0	0,1	0,1	0,1	0	0,1	-0	-0,2	-0,1	0,1	0	0,1	0,1	0
Alcohol	-0,1	0	-0	0,1	0,1	0	-0,1	-0	-0,1	0	-0	-0	-0,1	-0	-0	-0,1	0
Cannabis	-0	-0	-0	0,1	0,1	0,1	0,1	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	0	-0,1	-0
Café	-0,1	-0	-0	0	0	-0,1	-0,2	-0	-0	0,1	0,1	-0,1	-0	-0	-0,1	0	0
Actividad física	0,1	-0,1	-0	0	0	-0	-0	-0,1	-0	-0	-0	-0	0	0,1	0,1	0,1	0,1
Nivel de estudios	-0,2	-0,1	-0,2	-0,1	-0	-0,1	-0,2	-0,1	-0,1	0	-0,1	0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
Ocupación	0	0	0	-0	-0,1	-0	0	-0	0,1	0,1	0,1	-0,1	0	0,1	0,1	0,1	-0
Pareja actual	0	0,1	-0	-0	-0	-0	-0,1	0	-0	0,1	0,1	-0	-0	-0	0	0	-0
Convivencia	-0,2	-0	-0,1	0	0,1	-0	-0	0,1	-0,1	-0	-0	0,1	-0	-0	-0	-0,2	0
Cardiopatía isquémica	1	0,1	0	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2	0	-0	0,1	-0	0,1	0,1	0,1	-0
HTA	0,1	1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0	0	0	0	0	0,1	0,1	0,1	0
Fibrilación auricular	0	0,1	1	0,1	0	0,1	0,1	0	-0	-0	-0,1	-0	-0	-0	-0,1	0,1	0,1
Insuficiencia cardíaca	0,1	0,1	0,1	1	0,1	0,1	0	0,1	-0	-0	-0	-0	-0	-0	0,1	0	-0
Ictus	0,2	0,1	0	0,1	1	0,3	0,1	0,1	-0	-0	-0	-0	-0	-0	0	-0	-0
Arteriopatía periférica	0,1	0,2	0,1	0,1	0,3	1	0,2	0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	0,1	-0
Diabetes	0,2	0,2	0,1	0	0,1	0,2	1	0,1	0,1	-0,1	0	-0	0	0	0,2	0,1	0,1
SAHS	0,1	0,1	0	0,1	0,1	0	0,1	1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0	0,1	-0	0,1
EPOC	0,2	0	-0	-0	-0	-0	0,1	0,2	1	0,1	-0	0,1	-0	0,1	0	0,1	-0
Hipotiroidismo	0	0	-0	-0	-0	-0	-0,1	0,1	0,1	1	0	0,1	-0	0,1	0	-0	-0
Asma	-0	0	-0,1	-0	-0	-0	0	0,1	-0	0	1	0,1	-0	0,1	0,1	-0	-0
Enfermedad renal crónica	0,1	0	-0	-0	-0	-0	-0	0,2	0,1	0,1	0,1	1	-0	0,1	0	0	-0
Hepatopatía activa	-0	0	-0	-0	-0	-0	0	0,1	-0	-0	-0	-0	1	0,1	-0	0	0,1
Cáncer	0,1	0,1	-0	-0	-0	-0	0	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	1	0,1	-0	-0
Síndrome ansiosodepresivo	0,1	0,1	-0,1	0,1	0	-0	0,2	0,1	0	0	0,1	0	-0	0,1	1	0	-0
STUI	0,1	0,1	0,1	0	-0	0,1	0,1	-0	0,1	-0	-0	0	0	-0	0	1	0,1
Enfermedad autoinmune	-0	0	0,1	-0	-0	-0	0,1	0,1	-0	-0	-0	-0	0,1	-0	-0	0,1	1
Tratamiento estatinas	0,4	0,2	0	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0	0	0	0	0	0,1	0,1	-0,1
Diuréticos	0,2	0,9	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0	-0,1	0,1	0	0	0,1	0,1	0,1
Betabloqueantes	0,6	0,2	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	-0,1	-0	0	-0	-0	0,1	0,1	0
Espironolactona	0,2	0,1	0,2	0,3	-0	-0	0,1	0,3	-0	-0	-0	-0	-0	-0	0,1	-0	-0
Corticoides	-0	0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	0,3	-0	0,2	-0	-0	-0
Sintrom	-0	0,1	0,6	0,1	0,2	0,2	0	0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	0,1	-0
NACOs	0,1	0,1	0,6	-0	0,1	-0	0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0
Antiagregación oral	0,6	0,2	0	0,1	0,5	0,5	0,3	0,1	0,1	0	-0	-0	-0	0	0,2	0,1	-0
Benzodiacepinas	0,2	0,1	-0,1	0,1	0,1	-0	0,2	0,2	0	-0	0,1	0	-0	0,1	0,9	-0	-0
Antidepresivos	-0	0,1	-0	-0	-0	-0	0,1	0,1	-0	0,1	0,1	0,1	-0	0,1	0,5	0,2	-0
Tratamiento STUI	0,1	0,1	0,1	0	-0,1	0	0,1	-0,1	0,1	-0	-0	0	0	-0	0,1	0,9	0,1
Anticolinérgicos	0,1	-0	-0	-0	0,1	0,1	0,2	0	0,1	-0	0	-0	0,1	-0	-0	0,4	-0
Antipsicóticos	-0	0,1	-0	-0	-0	-0	-0	0,1	-0	-0	0,1	0,2	-0	-0	0,1	-0	-0
Vacunación SARS-CoV-2	-0	0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0
Disfunción eréctil	0,2	0,3	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0	0,1	0,1	-0	0,1	0	0,1	0,1	0,2	0,1

Sombreado en azul aquellos valores de coeficientes de correlación de 0,8 o superior. CI=Cardiopatía Isquémica. HTA=Hipertensión arterial. FA=Fibrilación auricular. IC=Insuficiencia cardíaca. AP=Arteriopatía periférica. SAHS=Síndrome de Apneas Hipopneas del sueño. EPOC=Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. ERC=Enfermedad Renal Crónica. SA=Síndrome ansiosodepresivo. STUI=Síntomas del tracto urinario inferior. EA=Enfermedad autoinmune. IMC=Índice de Masa Corporal. NACOs=Nuevos anticoagulantes orales.

Tabla 8: Matriz de Correlación de Pearson. Estudio de tratamientos con respecto al total de las variables del estudio.

	Estatinas	DNT	BB	Espironolactona	Corticoides	Acenocumarol	NACOs	Antiagregación oral	BZD	Antidepresivos	Tratamiento STUI	Anticolinérgicos	Antipsicóticos
Grupo	0,1	0,1	0,2	0	-0,1	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0	-0	-0,1
Edad	0,2	0,3	0,3	0,1	-0	0,1	0,1	0,3	0,1	0	0,4	0,2	-0
IMC	0,1	0,3	0,2	0,1	-0	0,1	0	0,1	0	-0	0,1	-0,1	-0,1
Tabaquismo	0,2	0,1	0,1	-0,1	-0,1	0	0	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0
Alcohol	0	0	-0	0	-0,1	0,1	-0,1	-0	0	-0,1	-0	-0,1	-0,1
Cannabis	0	0	0	-0	-0	-0	-0	0	0	-0	-0,1	-0	-0
Café	-0,1	-0,1	-0,1	-0	-0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	0	-0	-0,1
Actividad física	0	-0	-0	0	0	-0	-0	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0,1
Nivel de estudios	-0,1	-0,1	-0,2	-0,1	0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0	-0,1	-0,1	0,1
Ocupación	0,1	0	0	0	-0,1	-0	0	-0,1	0,1	0	0,1	0	-0,1
Pareja actual	0	0,1	0	-0,1	0	-0	0,1	0	0,1	-0	0	-0	-0,1
Convivencia	-0	-0	-0,1	-0,1	-0	-0	-0,1	-0,1	-0,1	0,1	-0,1	-0,1	0,1
Cardiopatía isquémica	0,4	0,2	0,6	0,2	-0	-0	0,1	0,6	0,2	-0	0,1	0,1	-0
HTA	0,2	0,9	0,2	0,1	0	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	-0	0,1
Fibrilación auricular	0	0,1	0,4	0,2	-0	0,6	0,6	0	-0,1	-0	0,1	-0	-0
Insuficiencia cardíaca	0,2	0,2	0,3	0,3	-0	0,1	-0	0,1	0,1	-0	0	-0	-0
Ictus	0,1	0,1	0,2	-0	-0	0,2	0,1	0,5	0,1	-0	-0,1	0,1	-0
Arteriopatía periférica	0,2	0,2	0,2	-0	-0	0,2	-0	0,5	-0	-0	0	0,1	-0
Diabetes	0,2	0,2	0,2	0,1	-0	0	0	0,3	0,2	0,1	0,1	0,2	-0
SAHS	0,1	0,1	0,1	0,3	-0	0	-0	0,1	0,2	0,1	-0,1	0	0,1
EPOC	0,2	0,1	0,1	-0	-0	-0	-0	0,1	0	-0	0,1	0,1	-0
Hipotiroidismo	0	0	-0,1	-0	-0	-0	-0	0	-0	0,1	-0	-0	-0
Asma	0	-0,1	-0	-0	-0	-0	-0	-0	0,1	0,1	-0	0	0,1
Enfermedad renal crónica	0	0,1	0	-0	0,3	-0	-0	-0	0	0,1	0	-0	0,2
Hepatopatía activa	0	0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	0	0,1	-0
Cáncer	0	0	-0	-0	0,2	-0	-0	0	0,1	0,1	-0	-0	-0
Síndrome ansiosodepresivo	0,1	0,1	0,1	0,1	-0	-0	-0	0,2	0,9	0,5	0,1	-0	0,1
STUI	0,1	0,1	0,1	-0	-0	0,1	-0	0,1	-0	0,2	0,9	0,4	-0
Enfermedad autoinmune	-0,1	0,1	0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	0,1	-0	-0
Tratamiento estatinas	1	0,2	0,3	0,1	-0	0	-0	0,4	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1
Diuréticos no tiazídicos	0,2	1	0,2	0,1	0	0	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0	0
Betabloqueantes	0,3	0,2	1	0,1	-0	0,2	0,3	0,4	0,1	-0	0,1	0,1	-0
Espironolactona	0,1	0,1	0,1	1	-0	0,2	-0	0,1	0,1	-0	-0	-0	-0
Corticoides	-0	0	-0	-0	1	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0
Sintrom	0	0	0,2	0,2	-0	1	-0	0,1	-0	-0	0,1	-0	-0
NACOs	-0	0,1	0,3	-0	-0	-0	1	-0	-0	-0	-0	-0	-0
Antiagregación oral	0,4	0,2	0,4	0,1	-0	0,1	-0	1	0,2	-0	0	0,1	-0
Benzodiacepinas	0,2	0,1	0,1	0,1	-0	-0	-0	0,2	1	0,2	-0	-0	0,1
Antidepresivos	0,1	0,1	-0	-0	-0	-0	-0	-0	0,2	1	0,2	-0	0,2
Tratamiento STUI	0,1	0,1	0,1	-0	-0	0,1	-0	0	-0	0,2	1	0,3	-0
Anticolinérgicos	0,2	0	0,1	-0	-0	-0	-0	0,1	-0	-0	0,3	1	-0
Antipsicóticos	0,1	0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	0,1	0,2	-0	-0	1
Vacunación SARS-CoV-2	0,1	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	-0	0,8
Disfunción eréctil	0,2	0,3	0,3	0,1	-0	0,1	0	0,2	0,1	0	0,2	0,1	-0

Sombreado en azul aquellos valores de coeficientes de correlación de 0,8 o superior. DNT=Diuréticos no tiazídicos. BB=Betabloqueantes. BZD=Benzodiacepinas. IMC=Índice de Masa Corporal. HTA=Hipertensión arterial. SAHS=Síndrome de Apneas Hipopneas del sueño. EPOC=Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. STUI=Síntomas del tracto urinario inferior. NACOs=Nuevos anticoagulantes orales.

6.3.2 MODELOS DE REGRESIÓN OBTENIDOS

A continuación, exponemos los 8 modelos de regresión ejecutados y sus resultados. Tras evaluar su AUC, seleccionamos el de AUC superior, el de 40 variables.

6.3.2.1 MODELO DE REGRESIÓN 5 VARIABLES

Este modelo obtuvo una AUC de 0,6421. Las variables incluidas en el modelo se muestran a continuación en la Tabla 9.

Tabla 9: Variables incluidas en el modelo y su peso en el mismo.

	Variables incluidas en el modelo	Peso e^{w_i}
1	Diabetes	5,23
2	Betabloqueantes	4,54
3	Arteriopatía periférica	2,88
4	Antecedente oncológico	2,31
5	Enfermedad autoinmune	1,67

La curva ROC generada se expone a continuación:

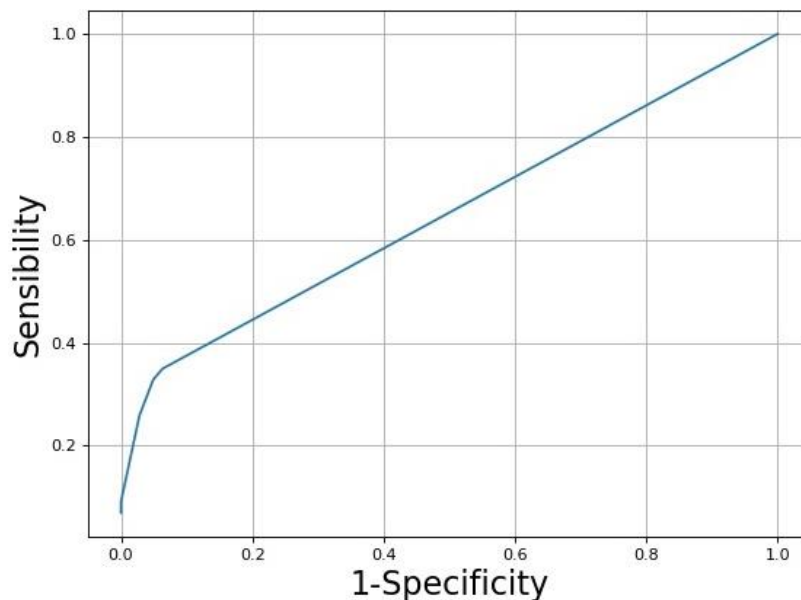


Figura 17: Curva ROC de modelo de 5 variables, cuya AUC es de 0,6421.

Los 9 puntos de corte seleccionados con su sensibilidad y especificidad asociada se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 10: Métricas de la curva ROC generada.

Punto de corte	Exactitud	Sensibilidad	1 - Especificidad
0	0,501754	1	1
1	0,501754	1	1
2	0,501754	1	1
3	0,501754	1	1
4	0,642105	0,34965	0,06338
5	0,638596	0,328671	0,049296
6	0,614035	0,258741	0,028169
7	0,54386	0,090909	0
8	0,533333	0,06993	0

6.3.2.2 MODELO DE REGRESIÓN 10 VARIABLES

Este modelo obtuvo una AUC de 0,6772. Las variables incluidas en el modelo se muestran a continuación en la Tabla 11.

Tabla 11: Variables incluidas en el modelo y su peso en el mismo.

	Variables incluidas en el modelo	Peso e^{w_i}
1	Diabetes	4,3
2	Betabloqueantes	3,8
3	HTA	2,4
4	Cáncer	2,3
5	Acenocumarol	2,3
6	Arteriopatía periférica	2
7	Ictus	1,9
8	Enfermedad autoinmune	1,7
9	Enfermedad renal crónica	1,2
10	Pareja actual	0,73

La curva ROC se expone en la figura a continuación:

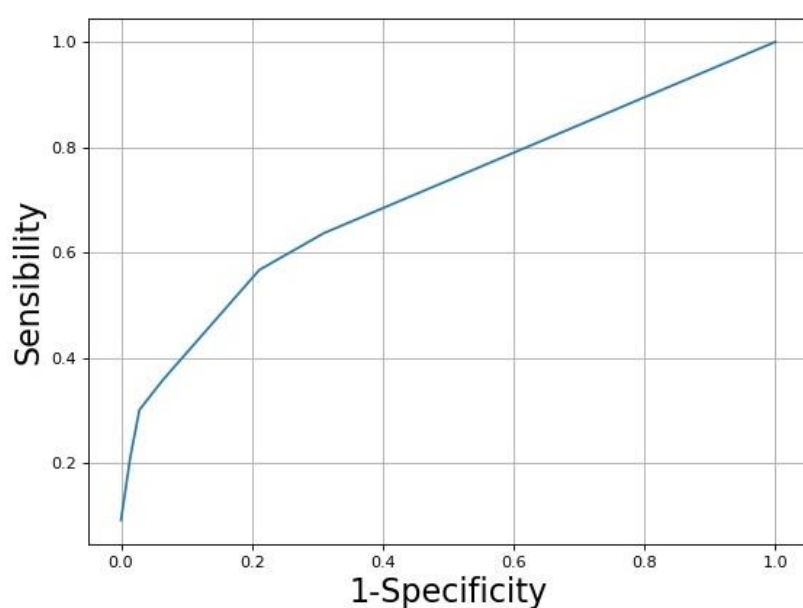


Figura 18: Curva ROC generada para el modelo de regresión, cuya AUC es de 0,6772.

Los 9 puntos de corte seleccionados con su sensibilidad y especificidad asociada se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 12: Métricas del modelo de regresión.

Puntos de corte	Exactitud	Sensibilidad	1-Especificidad
0	0,501754	1	1
1	0,501754	1	1
2	0,501754	1	1
3	0,663158	0,636364	0,309859
4	0,677193	0,566434	0,211268
5	0,645614	0,356643	0,06338
6	0,635088	0,300699	0,028169
7	0,596491	0,20979	0,014085
8	0,54386	0,090909	0

6.3.2.3 MODELO DE REGRESIÓN 15 VARIABLES

Este modelo obtuvo una AUC de 0,6807. Las variables incluidas en el modelo se muestran a continuación en la Tabla 13.

Tabla 13: Variables incluidas en el modelo con su peso asociado.

	Variables incluidas en el modelo	Peso e^{w_i}
1	Diabetes	4
2	Betabloqueantes	3,3
3	HTA	2,3
4	Acenocumarol	2,3
5	Cancer	2,2
6	Arteriopatía periférica	1,8
7	Síndrome ansiosodepresivo	1,8
8	Enfermedad autoinmune	1,7
9	Antiagregación oral	1,6
10	Ictus	1,5
11	Enfermedad renal crónica	1,2
12	Café	0,8
13	Cardiopatía isquémica	0,8
14	Pareja actual	0,7
15	Antidepresivos	0,5

La curva ROC generada se expone a continuación:

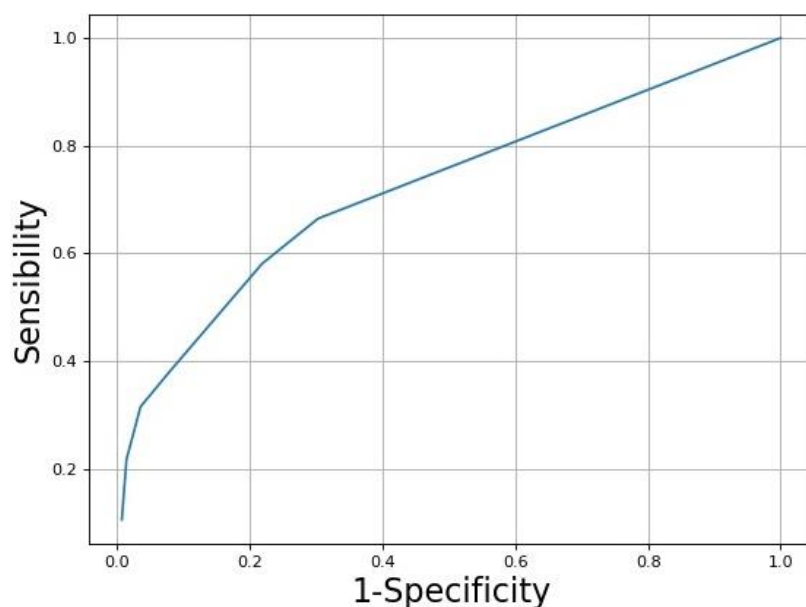


Figura 19: Curva ROC para el modelo de regresión de 15 variables, cuya AUC fue 0,6807.

Los 9 puntos de corte seleccionados con su sensibilidad y especificidad asociada se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 14: Métricas del modelo de regresión de 10 variables.

Puntos de corte	Exactitud	Sensibilidad	1 - Especificidad
0	0,501754	1	1
1	0,501754	1	1
2	0,501754	1	1
3	0,680702	0,664336	0,302817
4	0,680702	0,58042	0,21831
5	0,649123	0,377622	0,077465
6	0,638596	0,314685	0,035211
7	0,6	0,216783	0,014085
8	0,547368	0,104895	0,007042

6.3.2.4. MODELO DE REGRESIÓN 20 VARIABLES

Este modelo obtuvo una AUC de 0,7053. Las variables incluidas en el modelo se muestran a continuación en la Tabla 15.

Tabla 15: Variables incluidas en el modelo generado con su peso asociado.

	Variables incluidas en el modelo	Peso e^{w_i}
1	Diabetes	4,4
2	Betabloqueantes	2,8
3	HTA	2,3
4	Cáncer	2,1
5	Acenocumarol	2
6	EPOC	1,9
7	Enfermedad autoinmune	1,8
8	Antiagregación oral	1,8
9	Ictus	1,7
10	Arteriopatía periférica	1,7
11	Síndrome ansiosodepresivo	1,7
12	Enfermedad renal crónica	1,5
13	Alcohol	1,4
14	Cardiopatía isquémica	0,8
15	Café	0,7
16	SAHS	0,7
17	Cannabis	0,6
18	Pareja actual	0,6
19	Convivencia	0,6
20	Antidepresivos	0,6

HTA=Hipertensión arterial. EPOC=Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SAHS=Síndrome de Apneas-Hipopneas del sueño.

La curva ROC generada se expone a continuación:

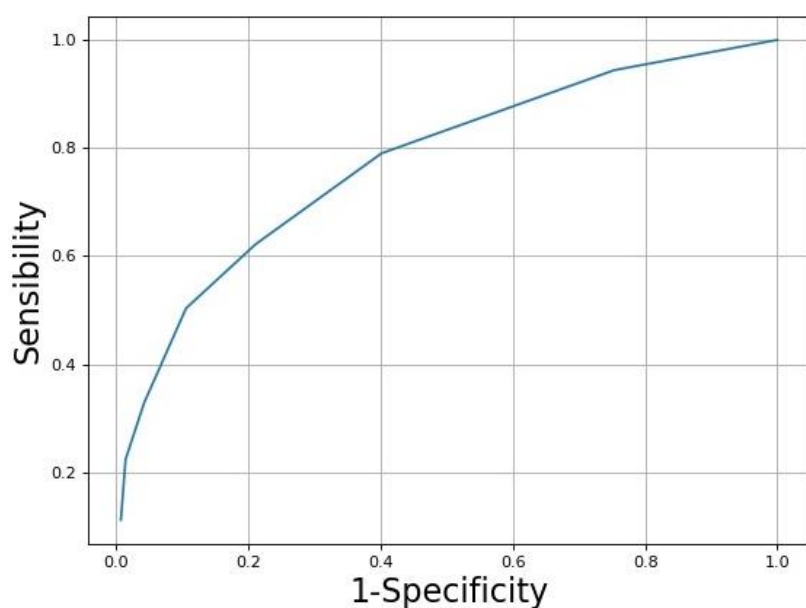


Figura 20: Curva ROC para el modelo de regresión de 20 variables generado.

Los 9 puntos de corte seleccionados con su sensibilidad y especificidad asociada se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 16: Métricas del modelo de regresión de 20 variables generado.

Puntos de corte	Exactitud	Sensibilidad	1 - Especificidad
0	0,501754	1	1
1	0,501754	1	1
2	0,596491	0,944056	0,753521
3	0,694737	0,79021	0,401408
4	0,705263	0,622378	0,211268
5	0,698246	0,503497	0,105634
6	0,642105	0,328671	0,042254
7	0,603509	0,223776	0,014085
8	0,550877	0,111888	0,007042

6.3.2.5. MODELO DE REGRESIÓN 25 VARIABLES

Este modelo obtuvo una AUC de 0,7263. Las variables incluidas en el modelo se muestran a continuación en la Tabla 17.

Tabla 17: Variables incluidas en el modelo con su peso en el mismo asociado.

	Variables incluidas en el modelo	Peso e^{w_i}
1	Diabetes	4,4
2	Betabloqueantes	2,4
3	HTA	2,3
4	Cáncer	2
5	Acenocumarol	2
6	EPOC	1,9
7	Antiagregación oral	1,8
8	Ictus	1,7
9	Arteriopatía periférica	1,7
10	Enfermedad autoinmune	1,7
11	Grupo	1,6
12	Enfermedad renal crónica	1,6
13	Síndrome ansiosodepresivo	1,6
14	Alcohol	1,5
15	Hipotiroidismo	1,3
16	NAOs	1,1
17	Café	0,8
18	Asma	0,8
19	Vacunación frente a SARS-CoV-2	0,8
20	Pareja actual	0,7
21	Cardiopatía isquémica	0,7
22	SAHS	0,7
23	Antidepresivos	0,7
24	Cannabis	0,6
25	Convivencia	0,6

NAOs = Nuevos Anticoagulantes Orales.

La curva ROC generada se expone a continuación:

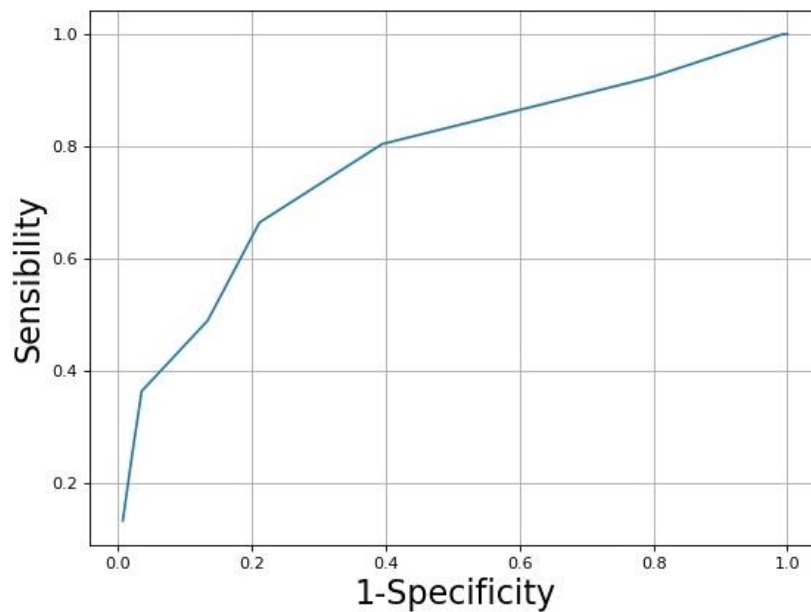


Figura 21: Curva ROC generada, cuya AUC fue de 0,7263.

Los 9 puntos de corte seleccionados con su sensibilidad y especificidad asociada se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 18: Métricas del modelo desarrollado.

Puntos de corte	Exactitud	Sensibilidad	1 - Especificidad
0	0,501754	1	1
1	0,505263	1	0,992958
2	0,564912	0,923077	0,795775
3	0,705263	0,804196	0,394366
4	0,726316	0,664336	0,211268
5	0,677193	0,48951	0,133803
6	0,663158	0,363636	0,035211
7	0,614035	0,251748	0,021127
8	0,561404	0,132867	0,007042

6.3.2.6. MODELO DE REGRESIÓN 30 VARIABLES

Este modelo obtuvo una AUC de 0,7193. Las variables incluidas en el modelo se muestran a continuación en la Tabla 19.

Tabla 19: Variables incluidas en el modelo, en orden descendente con arreglo a su peso en el modelo.

Variables incluidas en el modelo		Peso e^{w_i}	Variables incluidas en el modelo		Peso e^{w_i}
1	Diabetes	4,2	16	Grupo	1,3
2	Betabloqueantes	2,5	17	Actividad física	1,2
3	HTA	2,2	18	Insuficiencia cardíaca	1,2
4	Acenocumarol	2	19	NAOs	1
5	Ictus	1,9	20	Hepatopatía activa	1
6	Enfermedad renal crónica	1,9	21	Vacunación frente a SARS-CoV-2	0,9
7	Cáncer	1,9	22	Café	0,8
8	Arteriopatía periférica	1,8	23	Asma	0,8
9	EPOC	1,8	24	Nivel de estudios	0,7
10	Enfermedad autoinmune	1,7	25	Pareja actual	0,7
11	Antiagregación oral	1,7	26	Cardiopatía isquémica	0,7
12	Tabaquismo	1,5	27	SAHS	0,7
13	Alcohol	1,5	28	Cannabis	0,6
14	Síndrome ansiosodepresivo	1,5	29	Convivencia	0,6
15	Hipotiroidismo	1,4	30	Antidepresivos	0,6

NAOs=Nuevos anticoagulantes orales.

La curva ROC generada se expone a continuación:

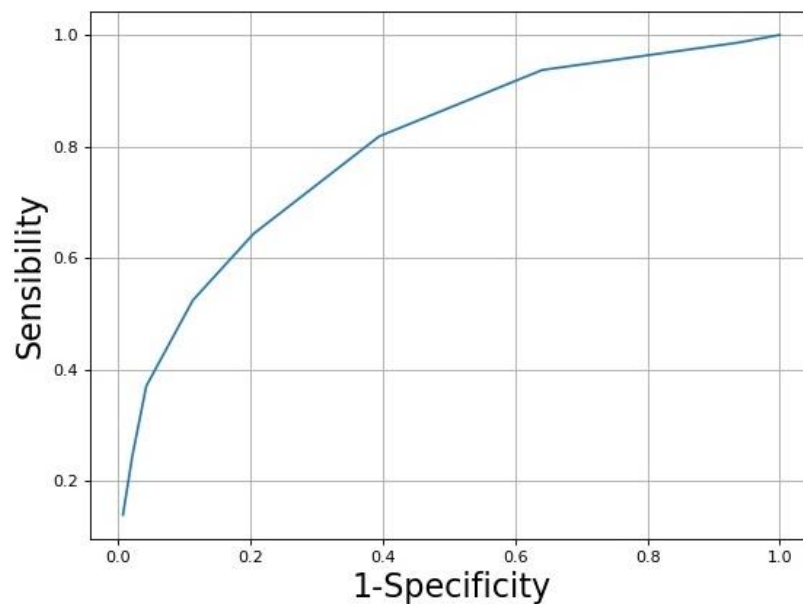


Figura 22: Curva ROC del modelo, cuya AUC es de 0,7193.

Los 9 puntos de corte seleccionados con su sensibilidad y especificidad asociada se exponen en la siguiente tabla 20:

Tabla 20: Métricas del modelo de regresión de 30 variables generado.

Puntos de corte	Exactitud	Sensibilidad	1 - Especificidad
0	0,501754	1	1
1	0,526316	0,986014	0,93662
2	0,649123	0,937063	0,640845
3	0,712281	0,818182	0,394366
4	0,719298	0,643357	0,204225
5	0,705263	0,524476	0,112676
6	0,663158	0,370629	0,042254
7	0,610526	0,244755	0,021127
8	0,564912	0,13986	0,007042

6.3.2.7. MODELO DE REGRESIÓN 35 VARIABLES

Este modelo obtuvo una AUC de 0,7439. Las variables incluidas en el modelo se muestran a continuación en la Tabla 21.

Tabla 21: Variables incluidas en el modelo de regresión de 35 variables generado.

Variables incluidas en el modelo		Peso e^{w_i}	Variables incluidas en el modelo		Peso e^{w_i}
1	Diabetes	3,8	19	Fibrilación auricular	1,1
2	Enfermedad autoinmune	2,5	20	Insuficiencia cardíaca	1,1
3	Betabloqueantes	2,3	21	Edad	1
4	Arteriopatía periférica	1,9	22	Profesión	1
5	HTA	1,8	23	Estatinas	1
6	Cáncer	1,8	24	Anticolinérgicos	1
7	Ictus	1,7	25	Nivel de estudios	0,9
8	Enfermedad renal crónica	1,7	26	Asma	0,8
9	Acenocumarol	1,7	27	NAOs	0,8
10	Síndrome ansiosodepresivo	1,5	28	Vacunación frente a SARS-CoV-2	0,8
11	Antiagregación oral	1,5	29	Cannabis	0,7
12	Grupo	1,4	30	Café	0,7
13	EPOC	1,4	31	Convivencia	0,7
14	Alcohol	1,3	32	SAHS	0,7
15	Hipotiroidismo	1,3	33	Antidepresivos	0,7
16	Tabaquismo	1,2	34	Pareja actual	0,6
17	Hepatopatía activa	1,2	35	Cardiopatía isquémica	0,6
18	Actividad física	1,1			

NAOs=Nuevos anticoagulantes orales.

La curva ROC generada se expone a continuación:

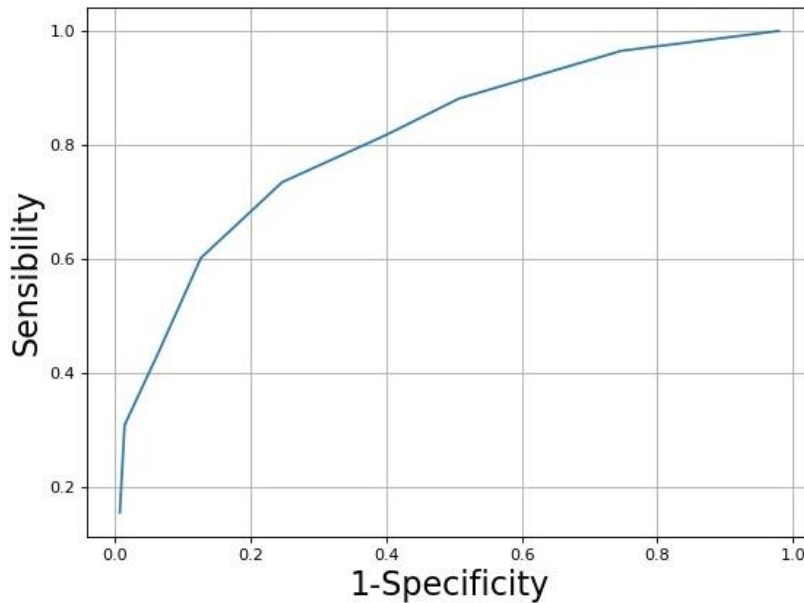


Figura 23: Curva ROC para el modelo de regresión de 35 variables, cuya AUC es de 0,7439.

Los 9 puntos de corte seleccionados con su sensibilidad y especificidad asociada se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 22: Métricas del modelo de regresión de 35 variables generado.

Puntos de corte	Exactitud	Sensibilidad	1 - Especificidad
0	0,512281	1	0,978873
1	0,610526	0,965035	0,746479
2	0,687719	0,881119	0,507042
3	0,708772	0,818182	0,401408
4	0,74386	0,734266	0,246479
5	0,736842	0,601399	0,126761
6	0,684211	0,433566	0,06338
7	0,645614	0,307692	0,014085
8	0,57193	0,153846	0,007042

6.3.2.8. MODELO DE REGRESIÓN 40 VARIABLES

Este modelo obtuvo una AUC de 0,7509. Las variables incluidas en el modelo se muestran a continuación en la Tabla 23.

Tabla 23. Variables incluidas en el modelo de regresión de 40 variables generado.

Variable	Peso e^{w_i}	Variable	Peso e^{w_i}
1 Diabetes	3.7	21 Edad	1.1
2 Enfermedad autoinmune	2.5	22 Anticolinérgicos	1.1
3 Beta-bloqueantes	2.3	23 Ocupación	1
4 Arteriopatía periférica	1.8	24 Estancia en UCI	1
5 Cáncer	1.8	25 Espironolactona	1
6 HTA	1.8	26 Corticoides	1
7 Ictus	1.7	27 IMC	1
8 ERC	1.7	28 STUI	1
9 Acenocumarol	1.7	29 Estatinas	1
10 Antiplaquetarios	1.5	30 Nivel más alto de educación	0.8
11 Ansiedad/Depresión	1.5	31 Vacunación SARS-CoV-2	0.8
12 EPOC	1.4	32 Asma	0.8
13 Alcohol	1.3	33 Nuevos anticoagulantes orales	0.8
14 Grupo COVID-19	1.3	34 SAHS	0.7
15 Hipotiroidismo	1.3	35 Cannabis	0.7
16 Hepatopatía crónica activa	1.2	36 Hogar	0.7
17 Actividad física	1.2	37 Antidepresivos	0.7
18 Tabaquismo	1.2	38 Cardiopatía isquémica	0.7
19 Insuficiencia cardíaca	1.1	39 Café	0.6
20 Fibrilación auricular	1.1	40 Estado civil en pareja	0.6

EPOC=Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. UCI=Unidad de Cuidados Intensivos. IMC=Índice de Masa Corporal. NACOs=Nuevos anticoagulantes orales. SAHS=Síndrome de apneas hipopneas del sueño.

La curva ROC generada se expone a continuación:

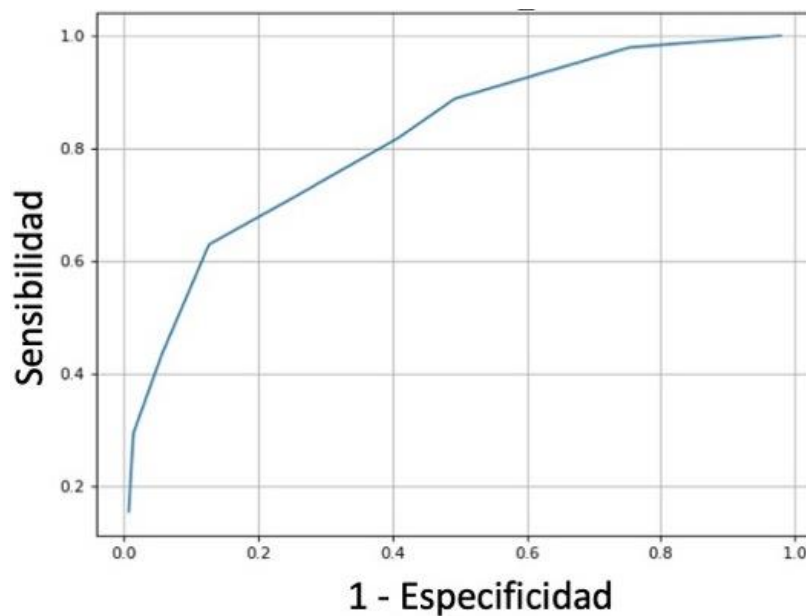


Figura 24: Curva ROC generada para el modelo predictivo de disfunción eréctil (40 variables).

Los 9 puntos de corte seleccionados con su sensibilidad y especificidad asociada se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 24: Métricas para el modelo de regresión logística de 40 variables desarrollado.

Punto de corte	Exactitud	Sensibilidad	1 - Especificidad
0	0,512281	1	0,978873
1	0,614035	0,979021	0,753521
2	0,698246	0,888112	0,492958
3	0,705263	0,818182	0,408451
4	0,729825	0,713287	0,253521
5	0,750877	0,629371	0,126761
6	0,687719	0,433566	0,056338
7	0,638596	0,293706	0,014085
8	0,57193	0,153846	0,007042

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, cuyo objetivo era llevar a cabo un modelo predictivo de disfunción eréctil 1 año después de haber sufrido COVID-19, destacamos los siguientes hallazgos:

1. Se confirma la validez de la hipótesis propuesta, que expone que es posible predecir la aparición de disfunción eréctil 1 año después de haber sufrido COVID-19, mediante un modelo predictivo de riesgo.
2. La prevalencia de disfunción eréctil ha sido mayor en el grupo con antecedente de COVID-19 que en el grupo control, siendo las diferencias estadísticamente significativas, como ha demostrado el test de proporciones realizado.
3. El antecedente de infección COVID-19 se ha comportado como un factor predictivo independiente en nuestro modelo. Este hallazgo pone en alerta sobre el efecto deletéreo y prolongado que COVID-19 produce sobre la función eréctil.
4. El modelo de regresión logística creado ha demostrado un buen rendimiento para predecir la disfunción eréctil 1 año después de haber sufrido COVID-19 en nuestra población de estudio.
5. La capacidad de predecir la disfunción eréctil podría favorecer la implantación de una actitud diagnóstico-terapéutica precoz, destinada a evitar la aparición de eventos cardiovasculares y en última instancia la mortalidad de origen cardiovascular.

7.1 MODELO PREDICTIVO DE RIESGO

Varias investigaciones previas han demostrado la asociación de COVID-19 a la disfunción eréctil (103–106). El mecanismo exacto por el que COVID-19 afecta a la función eréctil aún no está claro. Se cree que SARS-CoV-2 podría tener tropismo por el endotelio cavernoso (99) y crear efectos de inmunotrombosis (98) similares a los que produce en otros órganos (95). Además, COVID-19 podría provocar una disminución de los niveles de testosterona (101), claves en la función eréctil. Hasta donde conocemos, no se ha creado previamente una herramienta predictora de disfunción eréctil tras COVID-19, dejando una pregunta sin respuesta: ¿Podemos predecir qué individuos sufrirán disfunción eréctil después de haber tenido COVID-19?

El objetivo de esta investigación fue tratar de responder a esa cuestión. Para ello se desarrolló un modelo de regresión logística binaria, dadas las características de la variable a estudio (disfunción eréctil). De esta forma se creó un modelo predictivo de riesgo compuesto por 40 variables, que demostró un buen rendimiento con una AUC de 0,75, confirmando la validez de la hipótesis propuesta. La aplicación de este modelo predictivo, compuesto por variables exclusivamente clínicas y por ello de simple utilización, permitiría identificar a aquellos varones en riesgo de desarrollar disfunción eréctil 1 año después de COVID-19.

¿Por qué es importante la detección de estos varones? Es bien conocido el riesgo cardiovascular asociado a la disfunción eréctil(20). La función eréctil se ha erigido gracias a numerosos estudios en un fuerte predictor de enfermedades cardiovasculares(24–26), incluso en estadios silentes(25,27). En un artículo publicado hace más de 20 años se observó una prevalencia de disfunción eréctil del 49% en una muestra de 300 pacientes con cardiopatía isquémica documentada mediante angiografía. Esta demostró además ser un marcador de afectación cardiovascular, puesto que precedió en tres años a la aparición de la angina de miocardio (24). En este sentido, aquellos individuos identificados mediante la aplicación de nuestro modelo podrían ser sometidos a un *screening* de enfermedades cardiovasculares con el objetivo de prevenir su aparición.

Esto ha sido propuesto por Zhang en un estudio que evaluaba la relación de disfunción eréctil con COVID-19(106).

Sin embargo, la importancia de la función eréctil no guarda exclusivamente relación con la salud cardiovascular. De igual forma es conocida la implicación de la función eréctil como predictor de satisfacción sexual (34,35) y el deterioro que la disfunción eréctil produce sobre parámetros neurológicos (36–38). Por ello, la importancia de nuestro modelo predictivo radica en evitar también los efectos desfavorables neuropsiquiátricos de la disfunción eréctil. Gracias a su aplicación podríamos llevar a cabo acciones precoces, a través de una evaluación psicológica o una actitud terapéutica precoz (125), que podrían ayudar a limitar los efectos psicológicos negativos sobre el individuo y mejorar su salud general.

7.2 FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCIÓN ERÉCTIL EN LA POBLACIÓN: ANÁLISIS ENTRE GRUPOS

Se incorporaron en el protocolo del estudio reconocidos factores de riesgo de disfunción eréctil, variables sociodemográficas y otras variables que podrían tener implicación en la función eréctil. La comparación de individuos con un antecedente de enfermedad sistémica grave como COVID-19, con potencial efecto multiorgánico, frente a individuos sanos podría resultar un desafío, al generarse grupos de estudio con grandes diferencias entre sí. Se podría pensar que, *a priori*, el grupo de pacientes COVID-19 podría haber contraído dicha enfermedad al padecer determinadas comorbilidades que llevarían a un cuadro clínico más severo. Para analizar estos factores es preciso sumergirse en el estudio de nuestra población.

Se observó un mayor IMC en el grupo COVID-19 ($p=0$). La mediana de IMC del grupo COVID-19 fue 28 kg/m² y en el grupo control 26,3 kg/m². Aunque la diferencia fue estadísticamente significativa no se tradujo en una diferencia clínica, ya que ambos valores pertenecen al rango de sobrepeso (entre 25 y 29.9) (126). En el grupo COVID-19 se halló un mayor porcentaje de determinados factores de riesgo cardiovascular como la HTA ($p=0,02$), que afecta a la función eréctil mediante la enfermedad arteriosclerótica

oclusiva (7), demostrando en una cohorte prospectiva de 10 años de *screening* un aumento del riesgo de disfunción eréctil (25). Por otra parte, dos tercios de los individuos de la población que presentaron diabetes formaron parte del grupo COVID-19, con diferencias entre grupos estadísticamente significativas ($p=0,03$). Hasta un 90% de varones con diabetes sufrirán algún grado de disfunción eréctil, con un inicio hasta 15 años más precoz que en varones sanos (20). Entre los individuos ingresados por COVID-19 se ha reportado un 17-34% de afectados por diabetes (50), mientras que en nuestra muestra el 12% de los ingresados padecía dicha patología.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular: Cardiopatía isquémica ($p=0,8$), ictus ($p=1$), arteriopatía periférica ($p=0,8$) o SAHS ($p=0,7$). En este sentido debemos hacer hincapié en el estudio de Montorsi et al. publicado en 2003, que halló que la disfunción eréctil precedía al dolor anginoso en el 70% de los pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente documentada de su estudio (24). Igualmente sabemos que el 50-66% de pacientes con antecedentes de ictus desarrollarán disfunción eréctil (20).

En cuanto a otras comorbilidades, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la aparición de insuficiencia cardíaca ($p=0,1$), una patología que en el 80% casos se asociará a disfunción eréctil (127). Tampoco en cuanto a la presencia de fibrilación auricular en la población ($p=0,1$), enfermedad en la que un 57% de enfermos puede presentar disfunción eréctil (128), ni en enfermedades respiratorias asociadas a disfunción eréctil como la EPOC ($p=0,2$) (20). Entre otros posibles causantes de disfunción eréctil tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas: STUI ($p=0,8$), que en un estudio realizado en Estados Unidos mostró un OR 3:1 de sufrir disfunción eréctil (20); Hipotiroidismo ($p=0,7$) (129) ni enfermedad renal crónica ($p=0,2$) (20).

Se ha descrito en numerosas ocasiones la importancia de factores psicológicos en la disfunción eréctil (2,7,20). Los problemas emocionales o estrés podrían aumentar el riesgo de sufrir disfunción eréctil 3,6 veces (20). En ese sentido, en la población del estudio, 3 de cada 4 pacientes con ansiedad/depresión se ha situado en el grupo COVID-

19 ($p=0,002$). No ha habido sin embargo diferencias en los tratamientos con antidepresivos ($p=0,1$). La toma de antidepresivos, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, se ha asociado por su mecanismo de acción a la disfunción eréctil (20).

En cuanto a otros tratamientos, ha habido diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los betabloqueantes ($p=0,001$) y benzodiacepinas ($p=0,009$), reconocidos factores de riesgo de disfunción eréctil (20).

Con respecto a las variables sociodemográficas encontramos diferencias estadísticamente significativas en el nivel más alto de educación ($p<0,001$). Casi tres cuartos de los individuos con estudios universitarios pertenecieron al grupo control, mientras que el 65% de individuos con estudios primarios formó parte del grupo COVID-19. Esto podría ser un hecho relevante, ya que un nivel de educación más bajo ha demostrado estar asociado a la disfunción eréctil (20). Existieron diferencias estadísticamente significativas igualmente en la ocupación: En el grupo COVID-19 destacamos la existencia de un mayor grupo de directores (65,2%), técnicos (62,5%) y actividades de agricultura (87,5%). En el grupo Control existió un mayor grupo de científicos (73%) y contables (62,5%), entre otros.

En resumen, se obtuvo una población con diferencias entre grupos en algunas variables implicadas en el desarrollo de la disfunción eréctil. Si bien es importante describir estas diferencias, se llevó a cabo un modelo de regresión logística para analizar por separado la implicación de cada variable en la aparición de disfunción eréctil en la población del estudio.

7.3 VARIABLES PREDICTORAS INCLUIDAS EN EL MODELO PREDICTIVO CREADO

Entre las variables incluidas en el modelo encontramos factores de riesgo de disfunción eréctil bien conocidos. La diabetes, el factor con mayor peso del modelo (peso = 3,7), es un reconocido factor de riesgo para disfunción eréctil, llegando a padecerla el 35-90% de pacientes diabéticos (20). Otros factores de riesgo

cardiovascular asociados a disfunción eréctil presentes en el modelo predictivo fueron: arteriopatía periférica (peso en nuestro modelo = 1,8), HTA (peso en nuestro modelo = 1,8) y antecedente de ictus (peso en nuestro modelo = 1,7). Los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y disfunción eréctil se superponen (26), debido a un origen etiológico similar, basado en diversos factores como el diámetro de las arterias (24) o la función endotelial (26). Esto explicaría la aparición de dichos factores en el modelo predictivo.

Aparte de la creación del modelo predictivo de riesgo de disfunción eréctil tras COVID-19, objetivo principal de nuestro estudio, debemos destacar el hallazgo del antecedente de infección COVID-19 como uno de los factores predictores en nuestro modelo. Ha sido la 14ª variable de más peso en el mismo (peso = 1,3). Este hecho sitúa en nuestro estudio al antecedente de COVID-19 al nivel de otros determinantes de disfunción eréctil conocidos como los descritos previamente, y por encima de otros importantes factores de riesgo como el tabaquismo (peso = 1,2), la edad (peso = 1,1), cardiopatía isquémica (peso = 0,7) o la toma de antidepresivos (peso = 0,7) (20). Otros estudios han descrito el aumento del riesgo de disfunción eréctil asociado a COVID-19. Un artículo publicado por Katz et al. empleó una base de datos poblacionales de 1.066.018 pacientes, y halló un riesgo de sufrir disfunción eréctil 3,68 veces superior en pacientes con antecedente de COVID-19 (105). Chu utilizó una base de datos poblacional de 11.083.653 pacientes y describió un riesgo 1,2 veces superior (OR 1,2; 1-1,25; IC 95%) (104). Zhang realizó un metaanálisis compuesto por 10 artículos entre los que se incluyeron los de Katz y Chu descritos previamente. Reportó un aumento del riesgo de sufrir disfunción eréctil 2,64 veces superior tras COVID-19 (106). Los resultados de nuestra investigación refrendan los descritos en estos trabajos, pero poseen un rasgo distintivo. Se centran específicamente en la ventana temporal de 12 meses tras COVID-19. Así, demuestran el profundo y duradero impacto de la enfermedad sobre la función eréctil.

Entre las variables incluidas en el modelo predictivo encontramos variables como la ocupación, la convivencia en hogar, el estado civil y el nivel más alto de educación. Estas forman parte del grupo llamado *determinantes sociales de la salud*. En el momento

del diseño del estudio no existían publicaciones científicas que analizaran la relación entre la disfunción eréctil, COVID-19 y determinantes sociales de salud. Se decidió su inclusión en el estudio debido al impacto innegable que generan en la salud, que ha sido reconocido por la OMS (130). La investigación en COVID-19 y modelos predictivos ha sido extensa, pero algunos de ellos no han incorporado determinantes sociales de salud, como critican John-Baptiste et al. (131). El modelo predictivo desarrollado en nuestro trabajo aporta una información novedosa al integrar disfunción eréctil, COVID-19 y variables sociodemográficas.

Destaca especialmente la aparición de la vacunación frente a SARS-CoV-2 como uno de los factores predictores del modelo. Desde el inicio de la vacunación se han reportado efectos adversos, principalmente efectos trombóticos (132). Se ha descrito una relación entre Long COVID y la vacunación SARS-CoV-2 (113), que podrían llegar a presentar hasta el 47% de individuos vacunados (95). La OMS resume en su informe que, en base a las evidencias científicas disponibles, la vacuna parece conferir un efecto protector frente a post-COVID-19 (133). Sin embargo, hay pocos artículos que hayan específicamente investigado la relación entre disfunción eréctil y la vacunación de SARS-CoV-2 (114,115), y concretamente analizado su aparición en pacientes recuperados de COVID-19. Nuestros hallazgos son clínicos y no aportan información molecular, probablemente valiosa a la hora de juzgar su implicación en el desarrollo de disfunción eréctil en pacientes recuperados de COVID-19. Por otro lado, la heterogeneidad de dosis administradas y pacientes vacunados dificulta la realización de estudios.

En los grupos de la población de nuestro estudio la mediana de edad ha sido similar, pero los diversos rangos de vacunación determinados por los organismos sanitarios han provocado que en la muestra de nuestro estudio existan individuos pertenecientes a diversos grupos de vacunación (134). La administración de la 3ª dosis de la vacuna SARS-CoV-2 en Castilla y León comenzó en Noviembre 2021 para los grupos vulnerables (134) y se prolongó en un tiempo indeterminado en todos los grupos etarios, ya que no hemos encontrado una fuente que detalle exactamente esta fecha. Conocer el número de dosis administradas en cada individuo es complejo, puesto que en personas con infección reciente o en cuarentena no se indicó la administración de

vacuna (135). Además, se comenzó a administrar una nueva dosis de recuerdo, empezando por población vulnerable en Otoño de 2022 (136). La recogida de datos en nuestro estudio se llevó a cabo entre abril 2022 y abril 2023, en fechas afectadas por campañas de vacunación diferentes según el grupo etario, las vacunas administradas previamente, el antecedente de COVID-19. Por tanto, analizar el efecto real de la vacunación frente a SARS-CoV-2 en la función eréctil de la población de nuestro estudio sería un acto arriesgado. La OMS es clara al respecto y reivindica la importancia de la vacunación (137). En una nota publicada en 2024 alertó sobre la amenaza de COVID-19 para la población general y concretamente en algunos grupos de población (ancianos, embarazadas, inmunodeprimidos y personas con trastornos crónicos) (137). Por todo lo anterior, no consideramos pertinente desaconsejar la vacunación frente a SARS-CoV-2 en base a los resultados de nuestra investigación, con el objetivo de preservar la función eréctil.

7.4 PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN ERÉCTIL

El objetivo principal de nuestro estudio era llevar a cabo un modelo predictivo de riesgo de disfunción eréctil 1 año después de COVID-19. Sin embargo, uno de los hechos más llamativos al analizar los resultados de nuestra investigación es la mayor proporción de disfunción eréctil existente en el grupo COVID-19 (55,9% frente a 44,1%). Esta diferencia ha sido además estadísticamente significativa, como demuestra el test de proporciones realizado ($p = 7,4 \times 10^{-5}$), siendo el valor del Z test -3,964.

La relación entre disfunción eréctil y COVID-19 fue descrita por primera vez por Sansone et al. en 2021 (98). Desde entonces múltiples estudios han corroborado este dato en diferentes momentos tras la infección aguda. Salar et al. evaluaron la función eréctil en individuos de 18-65 años inmediatamente tras la negativización de PCR SARS-CoV-2. Observaron peores *scores* de función eréctil que los obtenidos por los mismos individuos antes de la infección COVID-19. Esto ocurrió tanto en cuadros leves como en cuadros moderados de COVID-19 (107). En un estudio realizado en individuos ingresados por COVID-19, a los 3 meses de la enfermedad, se describió una prevalencia de disfunción eréctil del 50,3%, siendo la población del estudio joven, con una mediana

de edad de 41 años (110). Hu et al. evaluaron la función eréctil de 67 pacientes en dos ocasiones durante un periodo de 6 meses. En un análisis realizado una mediana de 174 días tras COVID-19 describieron una prevalencia de disfunción eréctil del 30,1% frente al 17,1% de la cohorte histórica (111). En otro estudio que evaluó la función eréctil en varios momentos tras la recuperación, en un grupo de pacientes analizado entre 6-12 meses tras COVID-19 se describió un *score* en IIEF-5 de 19, compatible con disfunción eréctil (112).

Pese a todos los datos anteriormente enumerados, actualmente desconocemos si la disfunción eréctil tras COVID-19 es permanente o reversible. Hasta donde conocemos sólo existe un artículo científico que evalúe la función eréctil en un plazo de 12 meses o más tras la enfermedad COVID-19 (112). Los resultados descritos por Gök sugieren una recuperación de la función eréctil pasado 1 año tras COVID-19, pero resulta vital ahondar en el protocolo del estudio para estudiar sus resultados. Analizaron un total de 125 individuos que dividieron en 4 grupos: 3 grupos de pacientes con antecedente de COVID-19 (menos de 6 meses antes del momento del estudio [grupo 1], entre 6 y 12 meses antes del estudio [grupo 2] y más de 12 meses antes del momento del estudio [grupo 3]) y 1 grupo de pacientes control sin antecedente de COVID-19 (grupo 4). Evaluaron la función eréctil mediante el IIEF-5. Describieron una mediana del *score* de 23 y 24 puntos en los grupos 3 y 4 respectivamente, compatible con ausencia de disfunción eréctil. En los grupos 1 y 2 obtuvieron una mediana del *score* de 18 y 19 puntos respectivamente, compatibles con disfunción eréctil. No se observaron sin embargo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos entre sí (112). Si se observan los grupos del estudio, ninguno estuvo compuesto por más de 34 individuos. En concreto, si hablamos de aquellos individuos evaluados en un periodo de en torno a 12 meses tras COVID-19 existieron 65 individuos, una cifra muy inferior a los 166 evaluados en nuestro estudio. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos y el tamaño muestral podrían llegar a limitar el impacto de los resultados obtenidos. Por otra parte, habría sido interesante analizar el porcentaje de individuos en rango de disfunción eréctil en cada grupo. Además, los grupos diseñados incluyeron a individuos pertenecientes a diversos momentos temporales en la recuperación de COVID-19 (hasta 6 meses). Teniendo en cuenta los cambios producidos en la HRQoL tras

la recuperación de COVID-19 con arreglo al marco temporal (85–90), introducir individuos en una ventana temporal tan amplia podría llevar al error al juzgar resultados de diferentes marcos temporales como iguales.

Dados los hallazgos previamente descritos, creemos que nuestro estudio aporta una nueva visión del impacto de COVID-19, al hallar una mayor proporción de disfunción eréctil en el grupo de pacientes con antecedente de COVID-19, 1 año después de la infección.

7.5 POST-COVID-19

Los hallazgos de nuestra investigación llevan imperativamente a otra cuestión: ¿Es la disfunción eréctil una manifestación más del síndrome post-COVID-19? Considerando sus presentaciones y su mecanismo multifactorial (87,95), en el que podrían participar fenómenos de inmunotrombosis (95), los resultados de nuestro trabajo podrían sugerir la inclusión de la disfunción eréctil como una manifestación más de la enfermedad. El grupo de Jannini ya hipotetizó con la inclusión de la disfunción eréctil en un síndrome de COVID-19 duradero en los inicios de la pandemia (138). Kato et al., en un reciente artículo publicado en *Scientific Reports*, describe la presencia de síntomas de post-COVID-19 y disfunción eréctil 2 años después de una hospitalización por COVID-19. Realizaron un estudio retrospectivo sin emplear un cuestionario validado para evaluar la función eréctil, limitación descrita por los autores (139).

No deberíamos infravalorar las consecuencias de COVID-19 sobre la función eréctil frente a otras complicaciones, como las respiratorias o neuropsiquiátricas (87,94,95). Aunque estas pueden parecer más importantes, debemos tener en cuenta el rol que la salud sexual juega en el bienestar psicológico y general del individuo (30,32,33). Por otro lado, no se debe despreciar el impacto económico que la disfunción eréctil genera: Mayor absentismo (13,15), menor productividad laboral (13,15) y unos costes totales derivados de la enfermedad estimados en decenas de millones de libras esterlinas (16). Estimar las consecuencias económicas de Post-COVID-19 es complejo, debido a la heterogeneidad de estudios, países y sistemas económicos (95). Sin embargo, se han

descrito peores datos de *performance* físico (96), que probablemente llevarían a un peor desempeño laboral, especialmente en trabajos físicos. Aunque hasta la fecha no se ha publicado, si en un análisis económico sumásemos el efecto de la disfunción eréctil tras COVID-19 a los costes de post-COVID-19 probablemente observaríamos un severo agravamiento de las consecuencias socioeconómicas.

7.6 APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

Hasta el cierre del contaje de casos del *John Hopkins Coronavirus Resource Center*, el 10 de Marzo de 2023, se habían producido más de 600.000.000 de casos conocidos de COVID-19 en el mundo (61). Los datos más recientes publicados por la OMS corresponden al periodo comprendido entre el 9 de Diciembre 2024 y el 5 de Enero de 2025: En dicho periodo se reportaron 161.000 casos nuevos en 79 países y 14.600 hospitalizaciones, así como 3.300 fallecimientos por COVID-19 (140). La pandemia ha supuesto una reducción de la esperanza de vida mundial en 1,8 años según *Estadísticas Sanitarias Mundiales* (141). Dada la elevada incidencia mundial de COVID-19 y la improbable erradicación de la misma en el futuro (116,117), se esperan más complicaciones y secuelas en los próximos años. En España el Consejo Interterritorial de Salud ha mostrado su preocupación por la aparición de nuevas variantes y en especial la Omicron, llegando a cambiar las estrategias de vacunación (134). La OMS realiza un análisis cada 3 meses del riesgo global de COVID-19. En el último informe publicado el 31 de diciembre de 2024 describe un riesgo de salud pública elevado a nivel mundial. Pese a las mejoras obtenidas entre 2022-2024, la circulación de SARS-CoV-2 continúa a niveles significativos. Además, se estima que es entre 2 y 19 veces mayor de la que corresponde a los casos reportados (133). Actualmente la OMS monitoriza 8 variantes (140), de las cuáles 2 (BA.2.86 y JN.1) podrían ser más virulentas al haber desarrollado mecanismos inmunitarios de escape (133). Por ello, la prevención de complicaciones y efectos negativos de la enfermedad cobra una importancia especial. El empleo de modelos predictivos como el desarrollado en nuestra investigación es crucial en este sentido y parece que, a la vista de los últimos datos, lo seguirá siendo en el futuro.

7.7 LIMITACIONES

Resulta imprescindible describir ciertas limitaciones en este trabajo. Los datos empleados en el estudio fueron recogidos a través de una encuesta telefónica o telemática, confiando en la veracidad de los datos aportados por los participantes. La falta de validación del modelo predictivo creado es actualmente una limitación de su uso. La ausencia de bases de datos compartidas de forma internacional es un obstáculo para la generación de modelos predictivos de complicaciones comunes, incluso entre países con poblaciones similares.

7.8 LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Como futuras líneas de investigación, la principal a destacar debería ser la validación del modelo predictivo de riesgo desarrollado en otras poblaciones. De esta forma se podría generalizar el uso de una herramienta clínica de sencilla aplicación que permitiría identificar varones en riesgo de padecer disfunción eréctil tras COVID-19.

Por otra parte, sería necesario clarificar la influencia de la vacunación frente a SARS-CoV-2 en la función eréctil. Sin embargo, debemos ser conscientes de que la heterogeneidad de marcas comerciales, vías de administración entre las diversas vacunas y el número variable de dosis recibidas por individuo, especialmente en pacientes con antecedente de COVID-19, puede dificultar el diseño del estudio y el análisis de dicho efecto.

Además, en la aplicación de la herramienta predictiva desarrollada a nivel poblacional es vital reconocer las posibles consecuencias éticas derivadas de su uso, como el riesgo de estigma. La disfunción eréctil es una patología sujeta a diversos tabúes, tanto por parte del paciente (baja autoestima, consideración de la patología como un proceso normal del envejecimiento, vergüenza, etc.) como por parte del médico tratante (disponibilidad de tiempo limitada, conductas de evitación por falta de conocimiento, sentimiento de actitud intrusiva, etc.) (142). Por ello, los pacientes podrían ser reacios a ser incluidos en una estrategia de *screening* de disfunción eréctil, como ya ha ocurrido en programas de cribado de cáncer cervical, de mama o colorrectal

(143). Sería interesante estudiar los temores de los pacientes, así como el grado de satisfacción y de aceptación al participar en un programa de *screening* de disfunción eréctil tras COVID-19, teniendo en cuenta también determinantes sociales de la salud como el nivel socioeconómico o la ocupación. Así, la herramienta predictiva desarrollada aspiraría a tener el mayor aprovechamiento posible a nivel de prevención primaria de la disfunción eréctil.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. El modelo predictivo desarrollado podría identificar precozmente a aquellos individuos en riesgo de desarrollar disfunción eréctil 1 año después de haber sufrido COVID-19. De esta forma se podría implementar una actitud diagnóstico-terapéutica temprana destinada a evitar los efectos desfavorables de COVID-19 sobre la salud cardiovascular y otros sistemas.
2. El antecedente de infección COVID-19 se ha comportado como un factor predictivo independiente de disfunción eréctil en nuestro modelo, revelando el efecto duradero y desfavorable que COVID-19 produce sobre la función eréctil.
3. La herramienta desarrollada es puramente clínica y, por tanto, de simple aplicación.
4. El modelo de regresión logística creado ha demostrado un buen rendimiento para predecir la disfunción eréctil 1 año después de haber sufrido COVID-19 en nuestra población de estudio. Sin embargo, es necesaria su validación externa para generalizar su uso.
5. COVID-19 es una enfermedad lejos de erradicación y SARS-CoV-2, su agente causal, posee una elevada circulación actualmente. Por ello, limitar y prevenir sus complicaciones asociadas es clave para la salud pública mundial.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Impotence: NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA. 1993 Jul 7;270(1):83–90.
2. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. Lancet. 2013;381(9861):153–65.
3. Shah J. Erectile dysfunction through the ages. BJU Int. 2002;90(4):433–41.
4. Goh YL, Liu J, Zhao B. Use of the Layer Analysis Method of the Yellow Emperor's Inner Classic in Modern Society. JAMS J Acupunct Meridian Stud. 2014;7(6):331–6.
5. Islamic Medical Manuscripts, Pharmaceuticals 32 [Internet]. [cited 2025 Apr 25]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/hmd/arabic/pharmaceuticals32.html>
6. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. Lancet (London, England). 1982 Oct 23;2(8304):938.
7. Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick. Alan W. Partin. Campbell-Walsh Urología. 10ª ed. México D.F: Editorial Médica Panamericana, 2015.
8. Aytac IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int. 1999;84(1):50–6.
9. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz De Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: Results of the epidemiologia de la disfuncion erectil masculina study. J Urol. 2001;166(2):569–75.
10. Corona G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, Maggi M, O'Neill TW, et al. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: Results from the European Male Ageing Study (EMAS). J Sex Med. 2010;7(4 PART 1):1362–80.
11. Goldstein I, Goren A, Li VW, Tang WY, Hassan TA. Epidemiology Update of Erectile Dysfunction in Eight Countries with High Burden. Sex Med Rev. 2020;8(1):48–58.
12. Prieto-Castro R, Puigvert-Martínez AM, Artigas-Feliu R, Illán-Mateo P, Cruz-Culebra N, Artés-Ferragud M, et al. Opinions, Attitudes, and Perceptions in Relation to Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation in the Undiagnosed

- Spanish Male Population. Results of the PANDORA Project. *J Sex Med.* 2020;17(8):1495–508.
13. Elterman DS, Bhattacharyya SK, Mafilios M, Woodward E, Nitschelm K, Burnett AL. The quality of life and economic burden of erectile dysfunction. *Res Reports Urol.* 2021;13:79–86.
 14. Lin H, Zhao L, Wu H, Cao M, Jiang H. Sexual life and medication taking behaviours in young men: An online survey of 92 620 respondents in China. *Int J Clin Pract.* 2020;74(1).
 15. Rojanasart S, Bhattacharyya SK, Burnett AL. Cost of Lost Productivity Due to Erectile Dysfunction and Impact of Employer Benefit Exclusion of Penile Prosthesis Implantation Treatment. *J Occup Environ Med.* 2022 May 1;64(5):403–8.
 16. Plumb JM, Guest JF. Annual cost of erectile dysfunction to UK society. *Pharmacoeconomics.* 1999;16(6):699–709.
 17. Fu Y, Zhao J, Zhang W, Du H. Comparison of economic burden of disease and quality of life in patients with premature ejaculation and erectile dysfunction. *Sci Rep.* 2024;14(1):27374.
 18. Bell C, Hadi MA, Khanal S, Paudyal V. Prescribing Patterns and Costs Associated with Erectile Dysfunction Drugs in England: A Time Trend Analysis. *BJGP Open.* 2021;5(2):1–8.
 19. Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. *Int J Impot Res.* 1999;11(3):141–3.
 20. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, et al. Risk Factors for Sexual Dysfunction Among Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med.* 2016 Feb 1;13(2):153–67.
 21. Berry MD, Berry PD. Contemporary treatment of sexual dysfunction: Reexamining the biopsychosocial model. *J Sex Med.* 2013;10(11):2627–43.
 22. Salonia A, Bettocchi C, Capogrosso P, Carvalho J, Corona G, Dinkelman-Smit M et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. ISBN 978-94-92671-23-3. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2024.

23. Cao S, Gan Y, Dong X, Liu J, Lu Z. Association of quantity and duration of smoking with erectile dysfunction: a dose-response meta-analysis. *J Sex Med.* 2014 Oct 1;11(10):2376–84.
24. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol.* 2003 Sep 1;44(3):360–5.
25. Inman BA, St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Nehra A, Lieber MM, et al. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc.* 2009 Feb;84(2):108-13.
26. Yannas D, Frizza F, Vignozzi L, Corona G, Maggi M, Rastrelli G. Erectile Dysfunction Is a Hallmark of Cardiovascular Disease: Unavoidable Matter of Fact or Opportunity to Improve Men's Health? *J Clin Med.* 2021 May 2;10(10).
27. Jannini EA. SM = SM: The Interface of Systems Medicine and Sexual Medicine for Facing Non-Communicable Diseases in a Gender-Dependent Manner. *Sex Med Rev.* 2017 Jul 1;5(3):349–64.
28. Pastuszak AW, Hyman DA, Yadav N, Godoy G, Lipshultz LI, Araujo AB, et al. Erectile dysfunction as a marker for cardiovascular disease diagnosis and intervention: A cost analysis. *J Sex Med.* 2015;12(4):975–84.
29. Penhollow TM. Sexuality in Older Adults: Comprehensive Strategies for Clinicians and Patient-Centered Care. *Am J Lifestyle Med.* 2024;0(0):1–11.
30. Stentagg M, Skär L, Berglund JS, Lindberg T. Cross-Sectional Study of Sexual Activity and Satisfaction Among Older Adult's ≥60 Years of Age. *Sex Med.* 2021;9(2):100316.
31. WHO. Defining sexual health Report of a technical consultation on sexual health. 2002;(January). Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual_health/defining_sexual_health.pdf
32. Wang B, Peng X, Liang B, Fu L, Lu Z, Li X, et al. Sexual activity, sexual satisfaction and their correlates among older adults in China: findings from the sexual well-being (SWELL) study. *Lancet Reg Heal - West Pacific.* 2023;39(July):100825.
33. Wright H, Jenks RA, Demeyere N. Frequent Sexual Activity Predicts Specific

- Cognitive Abilities in Older Adults. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci*. 2019;74(1):47–51.
34. Gomes CM, Miranda EP, de Bessa J, Bellucci CHS, Battistella LR, Abdo CHN, et al. Erectile Function Predicts Sexual Satisfaction in Men With Spinal Cord Injury. *Sex Med*. 2017;5(3):e148–55.
 35. Nelson CJ, Choi JM, Mulhall JP, Roth AJ. Determinants of sexual satisfaction in men with prostate cancer. *J Sex Med*. 2007;4(5):1422–7.
 36. Moore CS, Grant MD, Zink TA, Panizzon MS, Franz CE, Logue MW, et al. in Late Middle Age. 2016;29(1):163–72.
 37. Slayday RE, Bell TR, Lyons MJ, Warren, Ba TS, Toomey R, Vandiver R, et al. Erectile Function, Sexual Satisfaction, and Cognitive Decline in Men From Midlife to Older Adulthood. *Gerontologist*. 2023;63(2):382–94.
 38. Yang CM, Shen YC, Weng SF, Wang JJ, Tien KJ. Increased Risk of Dementia in Patients with Erectile Dysfunction: A Population-Based, Propensity Score-Matched, Longitudinal Follow-Up Study. *Med (United States)*. 2015;94(24):1–7.
 39. Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(8):766–78.
 40. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822–30.
 41. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peñ 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(6):319–26.
 42. Mulhall JP, Goldstein I, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Hvidsten K. Validation of the erection hardness score. *J Sex Med*. 2007;4(6):1626–34.
 43. Zhang K, Stricker P, Löhr M, Stehling M, Suberville M, Cussenot O, et al. A multi-center international study to evaluate the safety, functional and oncological outcomes of irreversible electroporation for the ablation of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2024;27(3):525–30.
 44. Kim JK, Lee YJ, Kim H, Song SH, Jeong SJ, Byun SS. A prospectively collected

- observational study of pelvic floor muscle strength and erectile function using a novel personalized extracorporeal perineometer. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–6.
45. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa Abo El-Ella D, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med*. 2022;54(1):524–40.
 46. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araj A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Heal*. 2020;8(July):1–20.
 47. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
 48. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536–44.
 49. WHO, Aylward, Bruce (WHO); Liang W (PRC). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO-China Jt Mission Coronavirus Dis 2019 [Internet]. 2020;2019(February):16–24. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
 50. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(8):782–93.
 51. Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, Jain V, Al-Taani O, Rashid F, et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J*. 2021;97(1144):110–6.
 52. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3.
 53. Qiu Y, Zhao Y, Wang Q, Li J, Zhou Z, Liao C, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
 54. U.S. intel report identified 3 Wuhan lab researchers who fell ill in November 2019 [Internet]. [cited 2025 Feb 23]. Available from:

- <https://www.nbcnews.com/health/health-news/u-s-intel-report-identified-3-wuhan-lab-researchers-who-n1268327>
55. Opinion | Did covid-19 escape from a Wuhan lab? The WHO report can't be the final word. - The Washington Post [Internet]. [cited 2025 Feb 23]. Available from: <https://www.washingtonpost.com/opinions/2021/03/22/did-covid-19-escape-wuhan-lab-who-report-cant-be-final-word/>
 56. Wang H, Zhao W. WHO-Convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part (Text Extract). *Infect Dis Immun*. 2021;1(3):125–32.
 57. Lettre ouverte de 31 scientifiques internationaux pour «une enquête complète sur l'origine du SARS-CoV-2» [Internet]. [cited 2025 Feb 23]. Available from: <https://www.lefigaro.fr/sciences/lettre-ouverte-de-31-scientifiques-internationaux-pour-une-enquete-complete-sur-l-origine-du-sars-cov-2-20210628>
 58. Bjorkman PJ, Cobey S. Investigate the origins of COVID-19 Ban veterinary use of diclofenac in Europe Salmon aquaculture threatens Patagonia. 2019;2013:4–6.
 59. WHO Director-General's remarks at the Member State Briefing on the report of the international team studying the origins of SARS-CoV-2 [Internet]. [cited 2025 Feb 23]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-member-state-briefing-on-the-report-of-the-international-team-studying-the-origins-of-sars-cov-2>
 60. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450–2.
 61. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cited 2025 April 21]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
 62. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection*. 2021;49(2):233–9.
 63. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
 64. Zhang J, Litvinova M, Wang W, Wang Y, Deng X, Chen X et al. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. *Lancet Infect Dis*

- 2020;20:793-802.
65. Nie X, Fan L, Mu G, Tan Q, Wang M, Xie Y et al. Epidemiological characteristics and incubation period of 7015 confirmed cases with Coronavirus Disease 2019 outside Hubei province in China. *J Infect Dis.* 2020 Jun 16;222(1):26-33.
 66. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw open.* 2020 Jun 16;3(6):E2012270.
 67. McPadden J, Warner F, Patrick Young H, Hurley NC, Pulk RA, Singh A, et al. Clinical characteristics and outcomes for 7,995 patients with SARS-CoV-2 infection. *PLoS One.* 2021;16(3 March 2021):1–18.
 68. Vahidy FS, Pan AP, Ahnstedt H, Munshi Y, Choi HA, Tiruneh Y, et al. Sex differences in susceptibility, severity, and outcomes of coronavirus disease 2019: Cross-sectional analysis from a diverse US metropolitan area. *PLoS One.* 2021;16(1 January):1–14.
 69. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2022 May 1;20(5):270–84.
 70. Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell.* 2021 Apr 1 ;184(7):1671–92.
 71. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020 May 1;20(5):271–2.
 72. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 1;71(15):762–8.
 73. COVID-NET | COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2025 Feb 23]. Available from: https://www.cdc.gov/covid/php/covid-net/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcovidnetdashboard%2Fde%2Fpowerbi%2Fdashboard.html.
 74. Vila M, Agustí I, Garcia-Navarro A. Pruebas diagnósticas COVID-19: importancia del contexto clínico. *Med Clin (Barc).* 2021 Aug 27;157(4):185-190.
 75. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1358–64.

76. Tamayo-Velasco Á, Bombín-Canal C, Cebeira MJ, Sánchez-De Prada L, Miramontes-González JP, Martín-Fernández M, et al. Full Characterization of Thrombotic Events in All Hospitalized COVID-19 Patients in a Spanish Tertiary Hospital during the First 18 Months of the Pandemic. *J Clin Med*. 2022 Jun 1;11(12).
77. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268–77.
78. Tamayo-Velasco Á, Martínez-Paz P, Peñarrubia-Ponce MJ, de la Fuente I, Pérez-González S, Fernández I, et al. HGF, IL-1 α , and IL-27 Are Robust Biomarkers in Early Severity Stratification of COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2021 May 1;10(9).
79. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V, et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):458–66.
80. Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol*. 2021;268(2):392–402.
81. Cagnazzo F, Arquizan C, Derraz I, Dargazanli C, Lefevre PH, Riquelme C, et al. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: a systematic review of the literature. *J Neurol*. 2021;268(8):2656–65.
82. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697–707.
83. Fairweather DL, Beetler DJ, Di Florio DN, Musigk N, Heidecker B, Cooper LT. COVID-19, Myocarditis and Pericarditis. *Circ Res*. 2023;132(10):1302–19.
84. Health-Related Quality of Life (HRQOL) | CDC [Internet]. [cited 2025 Feb 23]. Available from: https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/hrqol/index.htm
85. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: Results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021;76(4):399–401.
86. Sanchez-Ramirez DC, Normand K, Yang Z, Torres-Castro R. Long-term impact of COVID-19: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Biomedicines*.

- 2021;9(8):1–15.
87. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)—A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022;94(1):253–62.
 88. Malesevic S, Sievi NA, Baumgartner P, Roser K, Sommer G, Schmidt D, et al. Impaired health-related quality of life in long-COVID syndrome after mild to moderate COVID-19. *Sci Rep*. 2023;13(1):1–11.
 89. Poudel AN, Zhu S, Cooper N, Roderick P, Alwan N, Tarrant C, et al. Impact of Covid-19 on health-related quality of life of patients: A structured review. *PLoS One*. 2021;16(10 October):1–20.
 90. Maestre-Muñiz MM, Arias Á, Mata-Vázquez E, Martín-Toledano M, López-Larramona G, Ruiz-Chicote AM, et al. Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge. *J Clin Med*. 2021 Jul 1;10(13).
 91. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102–7.
 92. Long COVID Basics | COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2025 Feb 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/long-term-effects/index.html>
 93. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 - PubMed [Internet]. [cited 2025 Feb 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555768/>
 94. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (London, England)*. 2021;53(10):737–54.
 95. Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A, Nikolich J. Long COVID: a clinical update. *Lancet*. 2024;404(10453):707–24.
 96. Beyer S, Haufe S, Meike D, Scharbau M, Lampe V, Dopfer-Jablonka A, et al. Post-COVID-19 syndrome: Physical capacity, fatigue and quality of life. *PLoS One*. 2023;18(10 October):1–13.
 97. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, Limoncin E, Colonnello E, Vena W, et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J Endocrinol Invest*. 2021 Feb 1;44(2):223–31.

98. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, Colonnello E, Limoncin E, Balercia G, et al. "Mask up to keep it up": Preliminary evidence of the association between erectile dysfunction and COVID-19. *Andrology*. 2021 Jul 1;9(4):1053–9.
99. Kresch E, Achua J, Saltzman R, Khodamoradi K, Arora H, Ibrahim E, et al. COVID-19 endothelial dysfunction can cause erectile dysfunction: Histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of the human penis. *World J Mens Health*. 2021;39(3):466–9.
100. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):1124–9.
101. Okçelik S. COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. *Andrologia*. 2020 Feb 1 ;53(1):e13909.
102. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alarfaj SJ, Al-Akeel RK, Faidah H, El-Bouseary MM, et al. Long COVID and risk of erectile dysfunction in recovered patients from mild to moderate COVID-19. *Sci Rep*. 2023;13(1):1–9.
103. Hebert KJ, Matta R, Horns JJ, Paudel N, Das R, McCormick BJ, et al. Prior COVID-19 infection associated with increased risk of newly diagnosed erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2023.
104. Chu KY, Nackeeran S, Horodyski L, Masterson TA, Ramasamy R. COVID-19 Infection Is Associated With New Onset Erectile Dysfunction: Insights From a National Registry. *Sex Med*. 2022;10(1):100478.
105. Katz J, Yue S, Xue W, Gao H. Increased odds ratio for erectile dysfunction in COVID-19 patients. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(4):859–64.
106. Zhang J, Shi W, Zou M, Zeng Q, Feng Y, Luo Z, et al. Prevalence and risk factors of erectile dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(4):795–804.
107. Salar R, Erbay G, Şanlı A, Yavuz U, Kandemir E, Turel H, et al. Effect of COVID-19 infection on the erectile function. *Andrology*. 2023;11(1):10–6.
108. Xiao J, Liu B, Matsika J, Wu R, Tang Z, Xu H, et al. Evaluating male sexual function and reproductive health during Omicron outbreak in China. *PLoS One*. 2024;19(11):e0310145.
109. Hernandez I, Gul Z, Gellad WF, Davies BJ. Marked Increase in Sales of Erectile

- Dysfunction Medication During COVID-19. *J Gen Intern Med*. 2021;36(9):2912–4.
110. Harirugsakul K, Wainipitapong S, Phannajit J, Paitoonpong L, Tantiwongse K. Erectile dysfunction after COVID-19 recovery: A follow-up study. *PLoS One*. 2022;17(10 October):1–12.
 111. Hu B, Ruan Y, Liu K, Wei X, Wu Y, Feng H, et al. A Mid-to-Long Term Comprehensive Evaluation of Psychological Distress and Erectile Function in COVID-19 Recovered Patients. *J Sex Med*. 2021;18(11):1863–71.
 112. Gök A, Altan M, Doğan AE, Eraslan A, Uysal FŞ, Öztürk U, et al. Does Post-COVID-19 Erectile Dysfunction Improve over Time? *J Clin Med*. 2023 Feb 1;12(3).
 113. Romero-Rodríguez E, Pérula-de Torres LÁ, Castro-Jiménez R, González-Lama J, Jiménez-García C, González-Bernal JJ, et al. Hospital admission and vaccination as predictive factors of long COVID-19 symptoms. *Front Med*. 2022 Nov 11;9.
 114. Mehta P, Chakraborty A, Andrabi SW, Sharma B, Kumar R, Bhaskar LVKS, et al. COVID-19 vaccination does not affect male sexual functions. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):1–11.
 115. Diaz P, Zizzo J, Blachman-Braun R, Gandhi DA, Reddy R, Zucker IJ, et al. COVID-19 vaccination not associated with increased risk of erectile dysfunction. *Andrologia*. 2022 Nov 1;54(10):e14563.
 116. Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S. Lessons we learned during the past four challenging years in the COVID-19 era: pharmacotherapy, long COVID complications, and vaccine development. *Virol J*. 2024 Dec 1;21(1).
 117. Hu X, Hu Z, Xu T, Zhang K, Lu HH, Zhao J, et al. Equilibrium points and their stability of COVID-19 in US. *Sci Rep*. 2024;14(1):1–11.
 118. PubMed [Internet]. [cited 2025 Apr 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
 119. INEbase / Clasificaciones estadísticas /Clasificaciones nacionales /Clasificación Nacional de Ocupaciones. CNO / Últimos datos [Internet]. [cited 2025 Feb 23]. Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177033&menu=ultiDatos&idp=1254735976614
 120. Carrera Y, Carrera A, Formación Y. Maquetación 1. *Rev Enfermería del Trab*. 2017;7:1–49.

121. Clasificación por causas, sexo y estado civil. [Internet]. [cited 2025 Feb 23]. Available from: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t18/p427/a2000/I0/&file=02007.px&L=0>
122. Productos y Servicios / Publicaciones / Colección Cifras INE [Internet]. [cited 2025 Feb 23]. Available from: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INECifrasINE_C&cid=1259944407896&p=1254735116567&pagename=ProductosYServicios%2FINECifrasINE_C%2FPYSDetalleCifrasINE
123. Byrd RH, Lu P, Nocedal J, Zhu C. A Limited Memory Algorithm for Bound Constrained Optimization. <https://doi.org/10.1137/0916069> [Internet]. 2006 Jul 13 [cited 2025 Feb 23];16(5):1190–208. Available from: <https://epubs.siam.org/doi/10.1137/0916069>
124. Hao, J., & Ho, T. K. (2019). Machine Learning Made Easy: A Review of Scikit-learn Package in Python Programming Language. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 44(3), 348-361.
125. Allen MS. Physical activity as an adjunct treatment for erectile dysfunction. *Nat Rev Urol*. 2019 Sep 1;16(9):553–62.
126. Acerca del índice de masa corporal para adultos | Peso saludable | DNPAO | CDC [Internet]. [cited 2025 Apr 6]. Available from: https://www.cdc.gov/healthyweight/spanish/assessing/bmi/adult_bmi/index.html
127. Carella MC, Forleo C, Stanca A, Carulli E, Basile P, Carbonara U, et al. Heart Failure and Erectile Dysfunction: a Review of the Current Evidence and Clinical Implications. *Curr Heart Fail Rep*. 2023 Dec;20(6):530–41.
128. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Pachariyanon P, Sharma K, Ungprasert P, Bathini T, et al. Erectile dysfunction and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Urol*. 2018 Aug;25(8):752–7.
129. Krassas GE, Tziomalos K, Papadopoulou F, Pontikides N, Perros P. Erectile Dysfunction in Patients with Hyper- and Hypothyroidism: How Common and Should We Treat? *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1815–9.
130. Determinantes sociales de la salud - OPS/OMS | Organización Panamericana de

- la Salud [Internet]. [cited 2025 Mar 13]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/determinantes-sociales-salud>
131. John-Baptiste AA, Moulin M, Li Z, Hamilton D, Crichlow G, Klein DE, et al. Do COVID-19 Infectious Disease Models Incorporate the Social Determinants of Health? A Systematic Review. *Public Health Rev.* 2024 Oct 10;45(23):1607057.
 132. Iba T, Levy JH. Thrombosis and thrombocytopenia in COVID-19 and after COVID-19 vaccination. *Trends Cardiovasc Med.* 2022 Jul 1;32(5):249–56.
 133. Emergency WHO, Framework R, January S, Confidence GH, Moderate G. COVID-19 Global Risk Assessment. 2024;(December):1–29.
 134. Ministerio de Sanidad. Dosis de recuerdo frente a COVID-19: próximos grupos a vacunar [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022 [cited 2025 Apr 1]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/covid19/Historico_COVID-19/docs/Proximos_grupos_dosis_reuerdo.pdf
 135. Ministerio de Sanidad. Intervalos para la vacunación frente a COVID-19 tras pasar infección por SARS-CoV-2 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022 [cited 2025 Apr 1]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/covid19/Historico_COVID-19/docs/Intervalos_Infeccion_vacunacion_COVID_tras_infeccion_SARS-CoV-2.pdf
 136. RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A COVID-19. | Ciudadanos [Internet]. [cited 2025 Apr 6]. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/es/covid-19/informacion-profesionales/vacunacion-gripe-covid-19/estrategia-vacunacion/recomendaciones-vacunacion-frente-covid-19>
 137. Preventing a triple threat this autumn and winter - applying lessons and understanding individual risk to protect ourselves and others from respiratory illness [Internet]. [cited 2025 Mar 11]. Available from: <https://www.who.int/europe/event/preventing-a-triple-threat-this-autumn-and-winter--applying-lessons-and-understanding-individual-risk-to-protect-ourselves-and-others-from-respiratory-illness>

138. Sansone A, Mollaioli D, Limoncin E, Ciocca G, Bắc NH, Cao TN, et al. The Sexual Long COVID (SLC): Erectile Dysfunction as a Biomarker of Systemic Complications for COVID-19 Long Haulers. *Sex Med Rev.* 2021 Apr 1;10(2):271.
139. Kato H, Ichihara N, Saito H, Fujitani S, Ota K, Takahashi Y, et al. Prevalence of erectile dysfunction as long-COVID symptom in hospitalized Japanese patients. *Sci Rep.* 2025 Dec 1;15(1).
140. Overview WHOR. COVID-19 Epidemiological Update. 2025;(February).
141. La COVID-19 ha acabado con una década de avances en esperanza de vida a nivel mundial [Internet]. [cited 2025 Mar 13]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/24-05-2024-covid-19-eliminated-a-decade-of-progress-in-global-level-of-life-expectancy>
142. Al-Shaiji TF. Breaking the Ice of Erectile Dysfunction Taboo: A Focus on Clinician–Patient Communication. *J Patient Exp.* 2022 Jan; 9:23743735221077512.
143. Vrinten C, Gallagher A, Waller J, Marlow LAV. Cancer stigma and cancer screening attendance: A population based survey in England. *BMC Cancer* 19, 566 (2019).

10. ANEXOS

10. ANEXOS

10.1 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS: Se adjunta la hoja de recogida de datos empleada en la realización del estudio:

ENTREVISTA

ID	NHC	CENTRO
1)	¿Ha sido usted operado de la próstata o del recto? ¿De qué?	SI NO
2)	¿Toma usted tratamiento de hormonas (bloqueo hormonal)?	SI NO
3)	¿Toma algún tratamiento para favorecer las erecciones? ¿Cuál?	SI. NO
4)	¿Se ha operado de prótesis de pene?	SI. NO
5)	¿Se ha operado de la uretra?	SI. NO
6)	¿FECHA ALTA (sólo para grupo COVID-19)?	
7)	¿FECHA TOMA DATOS?	
8)	¿INGRESO UVI/UCRI? SI/NO (sólo para grupo COVID-19)	
9)	¿Edad?	
10)	¿Cuál es su estatura? (en metros).	
11)	¿Cuál es su peso? (en kg)	
12)	¿Fuma o ha fumado? ACTUAL/EXFUMADOR/NOFUMADOR	
13)	¿Cuántos cigarrillos y durante cuánto tiempo? CIGARRROS.	AÑOS
14)	¿Bebe alcohol? ¿Cuántas unidades al día? SI/NO.	
15)	Cannabis (SI/NO). ¿Unidades al día de cannabis?	
16)	Café (SI/NO). ¿Unidades al día de café?	
17)	Actividad física (Describa en pocas palabras la actividad semanal)	
18)	¿Cuál es su nivel más alto de estudios?	
19)	¿A qué se dedica profesionalmente?	
20)	¿Tiene usted pareja estable?	
21)	¿Vive solo? SI/NO	
22)	¿Ha tenido usted infartos, dolor en el pecho, enfermedad del corazón?	
	¿Cuál? SI/ NO	
23)	¿Tiene usted HTA? SI/NO	
24)	¿Fibrilación auricular? SI/ NO	
25)	¿Ha tenido ICTUS? SI/NO	
26)	¿Le duelen las piernas como cuando camina mucho? SI/NO	
27)	¿Es usted diabético? SI/NO	
28)	¿Tiene alguna enfermedad respiratoria? ¿Asma, duerme con una máquina, toma inhaladores? SI/NO ¿Cuál?	
29)	¿Tiene enfermedad del riñón? SI/NO ¿Cuál?	
30)	¿Tiene enfermedad del hígado? SI/NO. ¿Cuál?	
31)	¿Parkinson? SI/NO	
32)	¿Ha tenido cáncer? SI/NO ¿Cuál?	
	a. ¿Se encuentra en tratamiento actualmente? SI/NO	
33)	¿Toma medicación porque está triste o tiene nervios?. SI/NO	
34)	¿Toma medicación para orinar mejor?. SI/NO	
35)	¿Alguna otra enfermedad? Enfermedad autoinmune en tratamiento SI/. NO	
36)	¿Enfermedad del tiroides? SI/ NO	

- 37) ¿Tratamiento para el colesterol (estatinas)? (SI/NO)
- 38) ¿Tratamiento para la hipertensión?
 - a. diuréticos no tiazídicos (SI/NO)
- 39) ¿Tratamiento para el corazón?
 - a. betabloqueantes (SI/NO)
- 40) ¿Tratamiento con espironolactona?
- 41) ¿Tratamiento con corticoides? (SI/NO)
- 42) Tratamiento con Sintrom (SI/NO)
- 43) Tratamiento con anticoagulantes (eliquis,etc. (SI/NO)
- 44) ¿Cuál?
- 45) ¿Tratamiento con heparinas, se pincha inyecciones en la tripa? (SI/NO)
- 46) ¿Dosis?
- 47) ¿Tratamiento con adiro/clopidogrel? (SI/NO)
- 48) ¿Cuál?
- 49) ¿Tratamiento para los nervios/depresión?
 - a. benzodiacepinas actual (SI/NO) ¿Cuál?
 - b. antidepresivos actual (SI/NO) ¿Cuál?
- 50) Tratamiento para orinar mejor?
 - a. ¿finasteride/duodart/dutamsin/neomox/ilmago? (SI/NO)
- 51) Tratamiento con anticolinérgicos/b3 agonistas (SI/NO)
 - a. Betmiga/vesomni/toviaz/etc
- 52) ¿Otro tratamiento para los nervios? con antipsicóticos (SI/NO)
 - a. ¿Cuál?
- 53) Vacunación frente a SARS-CoV-2: SI/NO

IIEF-5

1. ¿Cómo clasificaría su confianza en poder conseguir y mantener una erección?		Muy baja 1	Baja 2	Moderada 3	Alta 4	Muy alta 5
2. Cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual, ¿con qué frecuencia sus erecciones fueron suficientemente rígidas para la penetración?	Sin actividad sexual 0	Casi nunca/nunca 1	Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2	A veces (aproximadamente la mitad de las veces) 3	La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces) 4	Casi siempre/siempre 5
3. Durante el acto sexual, ¿con qué frecuencia fue capaz de mantener la erección después de haber penetrado a su pareja?	No intentó el acto sexual 0	Casi nunca/nunca 1	Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2	A veces (aproximadamente la mitad de las veces) 3	La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces) 4	Casi siempre/siempre 5
4. Durante el acto sexual, ¿qué grado de dificultad tuvo para mantener la erección hasta el final del acto sexual?	No intentó el acto sexual 0	Extremadamente difícil 1	Muy difícil 2	Difícil 3	Ligeramente difícil 4	No difícil 5
5. Cuando intentó el acto sexual, ¿con qué frecuencia fue satisfactorio para usted?	No intentó el acto sexual 0	Casi nunca/nunca 1	Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2	A veces (aproximadamente la mitad de las veces) 3	La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces) 4	Casi siempre/siempre 5

