



*Asesorías y Tutorías para la Investigación Científica en la Educación Puig-Salabarría S.C.
José María Pino Suárez 400-2 esq a Lerdo de Tejada, Toluca, Estado de México. 7223898475*

RFC: AT1120618V12

Revista Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores.

<http://www.dilemascontemporaneoseduccionpoliticaayvalores.com/>

Año: X Número: 2. Artículo no.:95 Período: 1ro de enero al 30 de abril del 2023.

TÍTULO: Estudio sobre el efecto que causa el SARS COV-2 en la fertilidad masculina.

AUTORES:

1. Est. Diana Sofía Iglesias Espín.
2. Est. Mónica Rosalía Palacios Paredes.
3. Esp. Jorge Enrique Lana Cisneros.

RESUMEN: La infección viral del SARS-CoV-2 causó gran revuelo en el mundo, afectando no solo al sistema respiratorio, sino también al aparato reproductor masculino. El objetivo de esta investigación es poder estudiar el efecto que causa esta infección en la reproducción masculina. Se realizó una revisión sistemática mediante estudio descriptivo de artículos científicos, que incluían ensayos clínicos, libros, revisión, revisión sistemática y metaanálisis. Se concluyó que puede existir una gran posibilidad de producirse un daño testicular y posterior infertilidad después de la infección por COVID-19, debido a hipertermia, infección secundaria, hipoxia y esteroides, por lo que especialmente para aquellos hombres en edad reproductiva, se debe sugerir consulta y evaluación de la función gonadal y análisis de semen.

PALABRAS CLAVES: hipertermia, hipoxia, esteroides, infección, reproducción masculina.

TITLE: Study on the effect of SARS cov-2 on male fertility.

AUTHORS:

1. Stud. Diana Sofía Iglesias Espín.
2. Stud. Mónica Rosalía Palacios Paredes.
3. Esp. Jorge Enrique Lana Cisneros.

ABSTRACT: The SARS-CoV-2 viral infection caused a stir in the world, affecting not only the respiratory system, but also the male reproductive system. The objective of this research is to be able to study the effect caused by this infection in male reproduction. A systematic review was carried out through a descriptive study of scientific articles, which included clinical trials, books, reviews, systematic reviews and meta-analysis. It was concluded that there may be a high possibility of testicular damage and subsequent infertility after COVID-19 infection, due to hyperthermia, secondary infection, hypoxia and steroids, so especially for those men of reproductive age, it should be suggested consultation and evaluation of gonadal function and semen analysis.

KEY WORDS: hyperthermia, hypoxia, steroids, infection, male reproduction.

INTRODUCCIÓN.

En diciembre del 2019, la Comisión Municipal de Salud de Wuhan, provincia de Hubei en la República Popular de China, hizo público un reporte de 27 casos de personas con una neumonía viral. Al cabo de un tiempo confirmaron que se trataba de un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2. La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe a los coronavirus como un grupo de virus, altamente transmisibles y patógenos, los cuales infectan a los seres humanos y que suelen causar enfermedades respiratorias (Apaza et al., 2020; Schmid et al, 2021; Saldías et al., 2020).

El SARS-CoV-2 causa diversas manifestaciones clínicas englobadas bajo el término COVID-19, que incluyen cuadros respiratorios que varían desde el resfriado común hasta neumonía grave con síndrome de distrés respiratorio, shock séptico y fallo multiorgánico. Los primeros datos epidemiológicos han sugerido que el modo principal de transmisión es a través de gotas respiratorias y se manifiesta por síntomas como malestar general, fiebre, mialgias, cefalea, dificultad respiratoria, tos y diarrea, pudiendo evolucionar y teniendo alto riesgo de complicaciones y letalidad. Se estima, que hasta el 70% de los casos son asintomáticos o con síntomas muy leves, pero se ha identificado

la presencia de SARS-CoV-2 en fluidos corporales como heces, orina y semen (Ministerio de Sanidad de España, 2020; Cui et al., 2019; Wiersinga et al., 2020; Wang et al., 2020).

El tracto reproductor masculino y el testículo pueden verse afectados después de algunas infecciones virales sistémicas. El privilegio inmune testicular normalmente protege las células germinales inmunogénicas de la respuesta del huésped; sin embargo, ciertos virus pueden atravesar la barrera de los testículos sanguíneos, ingresar a las células del tracto reproductor masculino y provocar una respuesta inmune dentro del testículo. Entre estos están, virus de la influenza, virus de la coriomeningitis linfocítica, virus de la fiebre del flebotomo, virus de la cocksackie *B*, echovirus, virus del dengue, virus del síndrome respiratorio agudo sistémico, parvovirus, virus de la viruela, virus de la rubeola, entre otros. La evidencia sobre la siembra viral y la entrada viral en las células del tracto reproductor masculino después de la infección por SARS-CoV-2 no se conoce bien (Cabrera, 2021).

Similar al SARS-CoV, la entrada viral en las células diana por SARS-CoV-2 probablemente está mediada por la interacción entre la proteína del pico viral (S) y la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). La serina proteasa transmembrana 2 (SPTM2) parece cebar la proteína S para mejorar la entrada viral mediada por ECA2. Entre otros órganos, la expresión del receptor de esta enzima se identifica en los órganos genitourinarios y los testículos.

La expresión de TMPRSS2 se encuentra específicamente en las células epiteliales prostáticas, asociada con la tumorigénesis. La evidencia señala, que la ECA2 se enriquece predominantemente en los testículos humanos. El gen de la ECA codifica tanto una isoenzima somática, que se expresa en muchos tejidos del cuerpo, incluidas las células testiculares endoteliales y de Leydig, como una isoenzima testicular específica (denominada ECA testicular o germinal), que se encuentra solo en espermátidas y espermatozoides (Hoffmann et al., 2020).

El objetivo de esta investigación es analizar el efecto del COVID-19 en la reproducción masculina, para lo cual se determinó los mecanismos que pudiesen producir un daño de los testículos y los efectos en la espermatogénesis y fertilidad. Es de gran importancia abordar este tema, ya que la infertilidad es un problema clínico desconcertante, con un importante impacto médico social en la salud de la pareja, ya que el SARS-CoV-2 puede servir como vector para la transmisión a través del semen o tener un impacto en los parámetros del esperma.

DESARROLLO.

Materiales y Métodos.

Se realizó una revisión sistemática mediante estudio descriptivo de artículos científicos recuperados en las bases de datos de: SciELO, Redalyc, Medline (PubMed), Wiley, Google académico, Elsevier, ScienceDirect y MedRxiv, de acuerdo con las pautas de PRISMA para identificar los artículos relevantes que analizaban el impacto del COVID-19 en el aparato reproductor masculino.

De la misma manera, se ha llevado a cabo la búsqueda en páginas web oficiales de sociedades científicas y otras, por ejemplo: JAMA Network, Organización Panamericana de la Salud (OPS), Asociación Española de Urología, Sociedades Urológicas de la CAU, Sociedad Argentina de Urología y Asociación Española de Andrología.

Como palabras claves empleadas están "COVID-19", "SARS-CoV-2", "coronavirus patógenos", "Enzima convertidora de angiotensina II", "reproducción masculina", "células testiculares", "infertilidad masculina", "espermatozoides", "espermatogénesis", "órganos genitourinarios", "fluidos corporales", "orquitis", "vida reproductiva", y "salud sexual". La búsqueda también se realizó utilizando el descriptor MeSH (Medical Subject Headings) para maximizar el resultado de los hallazgos de la literatura y obtener resultados más precisos.

Criterios de inclusión.

Como criterios de inclusión están los documentos en inglés, español y portugués, publicados en cualquier país entre 2019 y 2021, que incluían libros, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis; se tomaron en cuenta las siguientes variables: autores, revista, año, título, objetivo, resumen y resultados de la publicación.

Criterios de exclusión.

En los criterios de exclusión se determinan editoriales, documentos de consenso, comentarios y estudios con poca información y sin una definición particular del papel del COVID-19 en la reproducción masculina; estudios retrospectivos que incluían este tema, los cuales hayan sido realizados al inicio de la pandemia y artículos que hacían referencia al compromiso del sistema reproductor masculino de los otros coronavirus.

Se encontraron un total de 340 artículos identificados en bases de datos y otras fuentes. Tras la eliminación de duplicados, se seleccionaron 175 artículos. De estos, se exceptuaron 90 artículos tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Los 85 artículos restantes se analizaron en su totalidad, de los cuales 41 artículos cumplieron con nuestros criterios de inclusión y se utilizaron en este análisis.

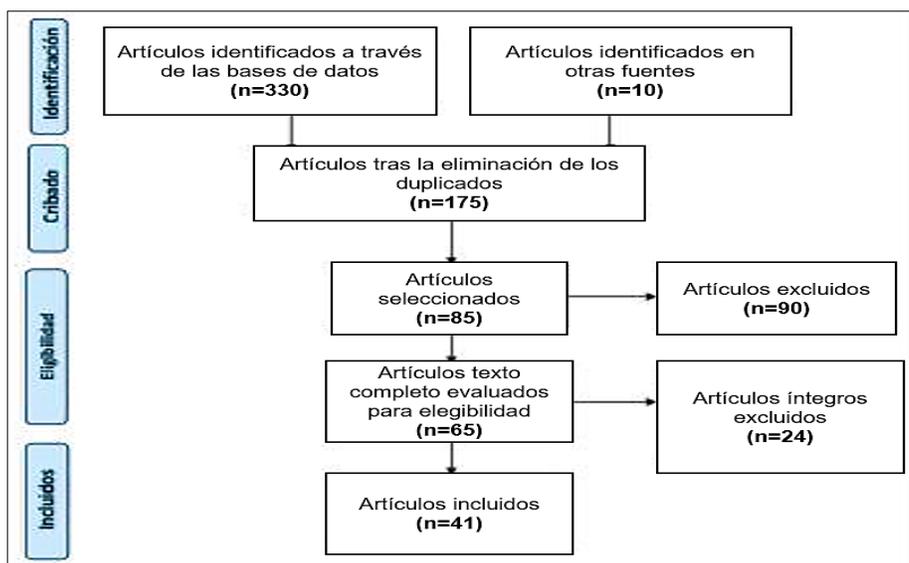


Figura 1. Flujoograma PRISMA

Resultados.

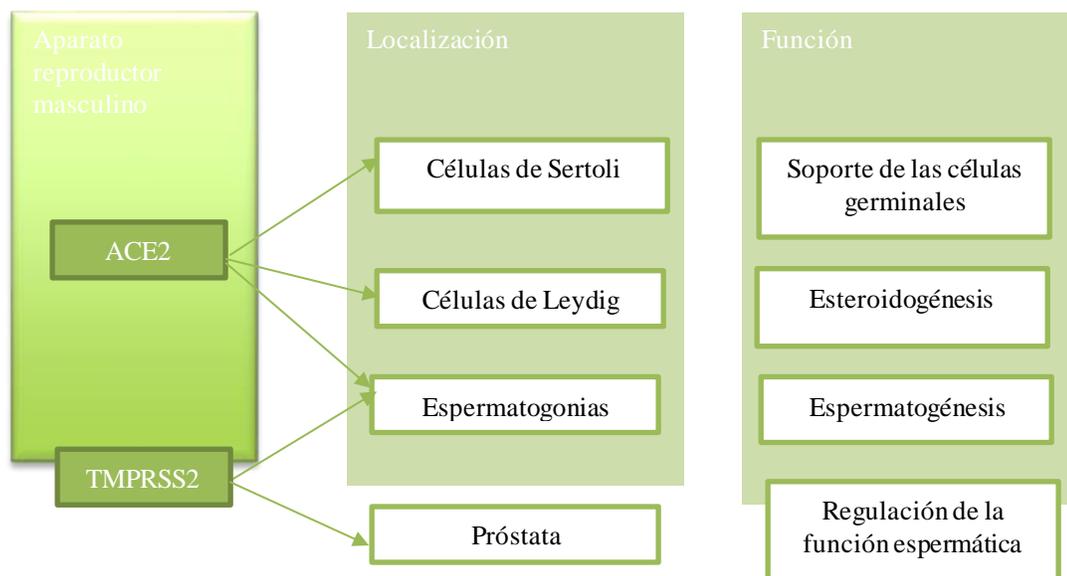


Figura 2. Localización y probable función de ACE2 en el sistema reproductor masculino.

El testículo humano se considera un órgano diana del SARS-CoV-2, debido a la presencia de ACE2 en las células de Sertoli, células de Leydig y de TMPRSS2 en las espermatogonias y en la próstata, estas cumplen funciones muy importantes en el testículo como dar soporte a las células germinales, que intervienen en la esteroidogénesis y espermatogénesis, además participan en la regulación de la función espermática

En ese sentido, el hipotético daño testicular estaría causado bien por infección directa en las células que presentan receptores ACE2, o como consecuencia de una respuesta inflamatoria local secundario a la infección. En ambos casos, la afectación gonadal podría producir alteraciones en la espermatogénesis y en la función endocrina testicular, y estar asociada a un mayor riesgo de infertilidad, especialmente en los pacientes en edad reproductiva que padecen la enfermedad. Desafortunadamente, todavía no existen estudios en la literatura que hayan valorado si la calidad seminal puede verse comprometida en pacientes que hayan superado la enfermedad (Borrás et al., 2020)

Tabla 1. Datos demográficos y características clínicas de los pacientes.

VARIABLE	VALOR
Edad media (años)	40 (RIC=24,75)
IMC (kg/m²)	26,25 (RIC=3,57)
Tabaquismo	
Nunca	93.1
Anterior	6.9
Síntomas	
Dolor abdominal	6(20,7)
Anosmia	13(44,8)
Escalofríos	18(62,1)
Tos	19(65,5)
Diarrea	11(37,9)
Disnea	8(27,6)
Fiebre	21(72,4)
Dolor de cabeza	13(44,8)
Mialgia	19(65,5)
Congestión nasal	6(20,7)
Orquitis	1(3,4)
Faringitis	7(24,1)
Rinorrea	7(24,1)
Vómitos	1(3,4)
Mediana de duración de síntomas (días)	10,5(RIC=9,5)
Requiere hospitalización	
Sí	8(27,6)
No	21(72,4)
Mediana de intervalo entre SARS-CoV-2 positivo y recolección de semen (d)	37 (RIC=23)

Los valores se presentan como mediana (**RIC**), solo porcentaje o número (%). **IMC**: índice de masa corporal, **IQR**: rango intercuartílico, **SARS-CoV-2**: síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2. Fuente: (Best et al., 2021).

Se contactó a un total de 183 hombres entre las edades de 18 y 70 años que dieron positivo a SARS-CoV-2 para participar en el estudio. De estos, 83 aceptaron participar en el estudio, 30 de los cuales cumplían los requisitos para el consentimiento informado, y para la recolección de las muestras que serán analizadas posteriormente (Best et al., 2021).

La media de edad comprendida para el estudio fue de 40 años (RIC=24,75) y la media del índice de masa corporal fue de 26,25 (RIC=3,57). Durante el análisis se evidenció que el antecedente de tabaquismo estuvo presente en el 6,9% de los participantes; además, se analizó los antecedentes de infertilidad, el cual se evaluó mediante dos premisas; 1: por haber embarazado a una mujer en el pasado, 2: haber tenido un hijo, obteniendo un total de 17 (56,7%). De los 30 sujetos, 1 de ellos no presento ningún tipo de síntomas y los 29 presentaban una infección sintomática con una duración media de 12 días ($\pm 8,97$). De estos, un participante (3,4%) refirió dolor testicular bilateral (sugere de orquitis), 8 (27,6%) sujetos necesitaron hospitalización. Además 6 sujetos requirieron cierto tipo de tratamiento durante el periodo infeccioso. Dentro de los medicamentos prescritos se incluyó azitromicina (n=2), plasma convaleciente (n=3), dexametasona (n=3) e hidroxicloroquina (n=2).⁽²⁰⁾

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con resultado positivo para el síndrome respiratorio agudo severo - coronavirus en semen.

Paciente	Edad aproximada	Tiempo desde el inicio de los síntomas	Tiempo de hospitalización	Tiempo desde la recuperación clínica	Presencia de enfermedad urogenital	Otras comorbilidades
1	20s	6	2	NA	NO	Enfermedad coronaria Hipertensión
2	20s	10	6	NA	NO	Enfermedad coronaria
3	30s	11	5	NA	NO	No
4	40s	9	8	NA	NO	No
5	50s	12	10	2	SÍ	No
6	30s	16	13	3	SÍ	Bronquitis crónica

Fuente: (Best et al., 2021).

De los 50 pacientes identificados, 12 no pudieron proporcionar muestras de semen debido a disfunción eréctil, síncope o muerte previa al registro, por lo que un total de 38 pacientes participaron en la prueba de semen. De los 38 participantes que proporcionaron muestras de semen, 23 (60,5 %) lograron la recuperación clínica y 15 (39,5 %) se encontraban en la fase aguda de la infección.

Las pruebas de semen mostraron que 6 pacientes (15,8%) eran SARS-CoV-2 positivos, 4 de 15 (26,7%) estaban en la fase aguda de la infección y 2 de 23 (8,7%) eran personas que se recuperaron; sin embargo, no hubo una diferencia significativa entre los resultados negativos y positivos de las pruebas para los pacientes según la edad, los antecedentes de enfermedad genitourinaria, los días de inicio, la duración de la estancia hospitalaria o los días de mejoría clínica.

Tabla 3. Cambio en los parámetros del análisis de semen antes y después de la vacunación contra el COVID-19.

Parámetros	Valor normal	Median (IQR)		
		Base	Seguimiento	P valor
No. de participantes		45	45	
Volumen, ml	> 1.5	2.2 (1.5-2.8)	2.7(1.8-3.6)	.01
Concentración de esperma millón/ ml	> 15	26(19.5-34)	30(21.5-40.5)	.02
Motilidad total, %	> 40	58(53.5-65)	65(58-70)	.001
TMSC, millón	> 9	36(18-51)	44(27.5-98)	.001

Fuente: (Ferrán et al., 2021).

En un estudio, 45 hombres se ofrecieron como voluntarios entre el 17 de diciembre de 2020 y el 12 de enero de 2021 (mediana de edad, 28 años [IQR, 25-31]); la mediana de tiempo después de la segunda dosis fue de 75 días (IQR, 70-86) para obtener muestras de seguimiento.

El estudio finalizó el 24 de abril de 2021. Las muestras de referencia se consiguieron luego de una mediana de abstinencia de 2,8 días (IQR, 2-3) y las muestras de seguimiento después de una mediana de 3 días (IQR, 3-4). De los 45 hombres, 21 (46,7 %) recibieron BNT162b2 y 24 (53,3 %) recibieron mRNA-1273. La mediana de la concentración inicial de espermatozoides y el TMSC fueron 26 millones/ml (IQR, 19,5-34) y 36 millones (IQR, 18-51), respectivamente.

La concentración mediana de espermatozoides aumentó significativamente a 30 millones/ml (IQR, 21,5-40,5; P = 0,02) y la mediana de TMSC a 44 millones (IQR, 27,5-98; P = .001) posterior a la

aplicación de la segunda dosis de la vacuna. Además, se evidenció que el volumen del semen y la motilidad de los espermatozoides también aumentaron significativamente (Best et al., 2021).

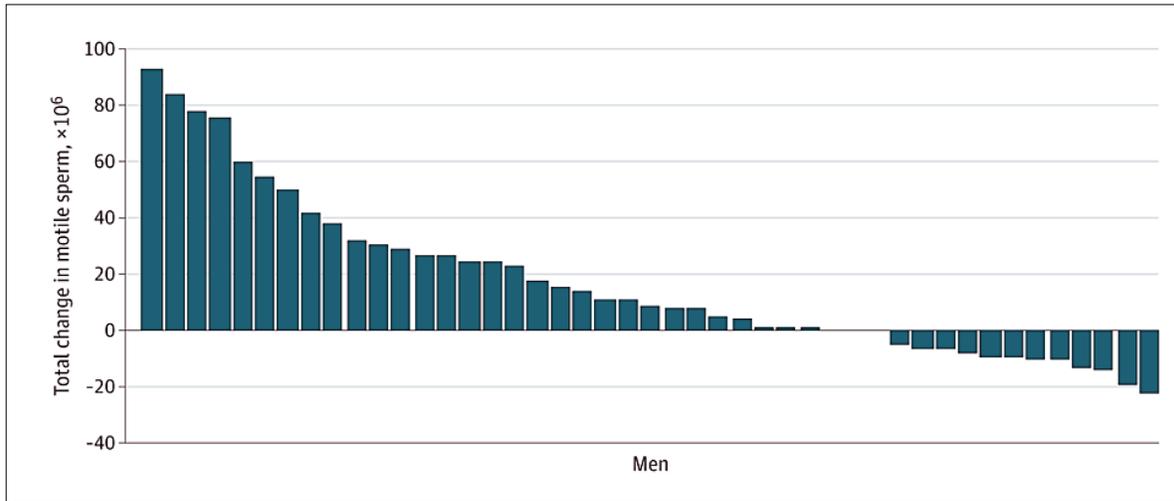


Figura 3. Gráfica en cascada que muestra los cambios en los parámetros del conteo total de espermatozoides móviles en los participantes antes y después de la vacunación contra el COVID-19. Fuente: (Ferrán et al., 2021).

Se registró que antes de la aplicación de la vacuna ocho de los 45 hombres eran oligospermicos (concentración media, 8,5 millones/ml [IQR, 5,1-12]). De los cuales, durante el seguimiento, 7 hombres habían aumentado la concentración de espermatozoides al rango normozoospermico (concentración media, 22 millones/ml [IQR, 17-25,5]), y solamente 1 hombre permaneció oligospermico. Además, ningún hombre se volvió azoospermico posterior a la aplicación de la vacuna.⁽²⁰⁾ El gráfico en cascada muestra el cambio dentro de los participantes en TMSC desde la línea de base (rango, 22 millones a 93 millones) para cada hombre.

Tabla 4. Comparación de los parámetros del semen en hombres con COVID (+) y controles de la misma edad.

Variable	COVID (+) Cohorte (n=30)	COVID (-) Cohorte (n=30)	Valor p
Edad (años)	40(RIC=24,75)	42(RIC=9,8)	0.8732
Volumen (ml)	2,1(RIC=1,23)	2,2(RIC=2,15)	0.3841
pH	7,2(RIC=0,8)	7,2(RIC=0,4)	0.2304

Concentración (millones/ml)	11,5(RIC=26,8)	21,5(RIC=21,5)	0.0048
Número total de espermatozoides (millones)	12,5(RIC=52,1)	59,2(RIC=70,5)	0.0024

- Los valores se presentan como mediana (RIC).
- COVID: enfermedad por coronavirus, IQR: rango intercuartílico.
- $p < 0,05$ se consideró significativo.

Fuente: (Best et al., 2021).

Se efectuó una SA (análisis de semen) en 30 muestras de semen iniciales recolectadas y de la misma manera en 5 muestras recolectadas de seguimiento. Para las muestras de semen iniciales se tomó en cuenta algunos parámetros: el volumen, la concentración de espermatozoides y el pH.

La media de duración fue de 37 días (IQR = 23) entre la prueba positiva de SARS-CoV-2 y la recolección del semen. La media entre la realización de SA y la recolección del semen fue de 1 día (IQR = 1.75), la media de volumen fue de 2,1 ml (IQR=1,23), la mediana de la concentración de espermatozoides fue de 11,5 millones/ml (IQR=26,8), la mediana del pH fue de 7,2 (IQR=0,8) y la mediana de la TSN (número total de espermatozoides) en el eyaculado fue de 12,5 millones (IQR=52,1).

La concentración y la TSN para los hombres con SARS-CoV-2 (+) (mediana 11,5, IQR = 26,8; mediana 12,5, IQR = 52,1, respectivamente) además se evidenció que fue significativamente menor que los hombres con SARS-CoV-2 (-) (mediana 21,5, IQR = 21,5; mediana 58,2, IQR=70,5, respectivamente) ($p=0,0048$; $p=0,0024$, respectivamente).

Tabla 5. Características del semen de pacientes con seguimiento.

Variable	N° Pacientes				
	1	2	3	4	5
Características del semen después del diagnóstico del Covid-19					
Volumen ml	2.6	2.2	2.0	2.0	2.1
Concentración de espermatozoides $\times 10^6$/ml	22	20	11	5	0.17

Número total de espermatozoides (millón)	57.2	44	22	10	0.36
Motilidad total de los espermatozoides (%)	0	0	0	0	14
Semen (pH)	7.6	7.4	7.6	6.8	7.6
Seguimiento de las características del semen					
Volumen ml	0.3	1.5	1.6	2.1	1.0
Concentración de esperma $\times 10^6/\text{ml}$	20	12	21	20	12
Número total de espermatozoides (millón)	6	18	33.6	42	12
Motilidad total de los espermatozoides (%)	0	0	0	69	39
Semen (pH)	7.6	7.6	7.2	7.6	7.6
En persona/ muestra enviada por correo	e-mail	e-mail	e-mail	En persona	En persona

Fuente: (Best et al., 2021).

Posteriormente al SA inicial, un total de 5 participantes completaron un SA de seguimiento en una media de 91 días (IQR=61). En estos 5 sujetos el SA inicial evidenció una TSN mediana de 22 millones (IQR=34) y se mantuvo un SA de seguimiento con una TSN mediana de 18 millones (IQR=21,6). Mediante el análisis RT-PCR, en las 16 muestras analizadas no se detectó ARN del SARS-CoV-2, mientras que las 14 muestras restantes no se pudieron analizar, debido a dos situaciones: disminución del conteo de espermatozoides y a la calidad de la muestra.

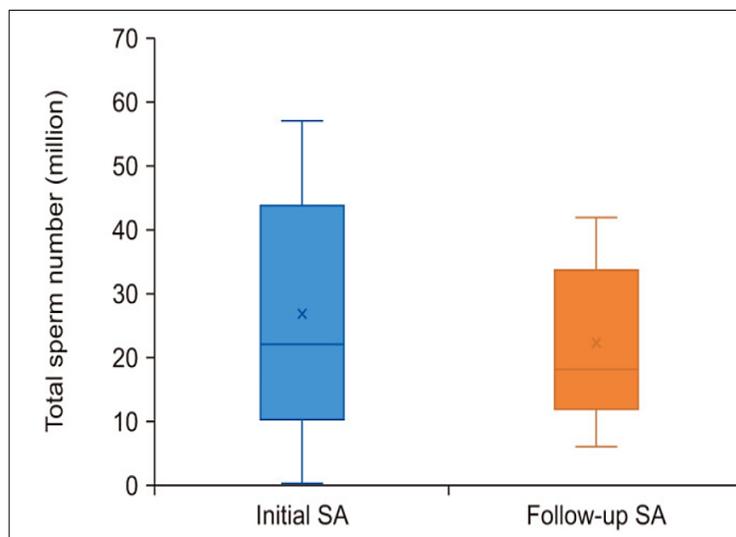


Figura 4. Comparación del número total de espermatozoides en el análisis de semen inicial (SA) frente al SA de seguimiento para los 5 sujetos que aceptaron un análisis de seguimiento.

Fuente: (Best et al., 2021).

Se analizaron muestras de semen de 10 hombres sanos y de 17 hombres que se habían recuperado recientemente de la infección del virus. Ninguno de los hombres, cuya edad oscilaba entre los 20 y los 45 años, tenía antecedentes de infertilidad. Los hombres recuperados tenían un recuento y una movilidad de esperma significativamente reducidos, así como menos espermatozoides de forma normal, que los hombres que no habían tenido COVID-19.

Se analizaron las proteínas del semen mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem, y encontraron 27 proteínas en niveles más altos y 21 proteínas en niveles más bajos en los hombres recuperados de COVID en comparación con el grupo de control. Muchas de las proteínas estaban implicadas en la función reproductiva. Dos de las proteínas relacionadas con la fertilidad masculina, la semenogelina 1 y la prosaposina, estaban presentes en menos de la mitad de sus niveles en el semen del grupo recuperado de COVID que en el semen de los controles.

Discusión.

Desde el comienzo de la pandemia por SARS-CoV-2, numerosos estudios se han centrado en evaluar el impacto del SARS-CoV-2 en el eje reproductivo y el potencial de transmisión sexual. Los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona tienen un papel esencial en diversas funciones testiculares, siendo este uno de los órganos no respiratorios con mayor expresión de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2).

Actualmente, se conoce que esta enzima actúa como receptor huésped principal del SARS-CoV-2, y se constató, que la cascada inflamatoria activada y los cambios inducidos por el COVID-19 en el perfil de las citoquinas podrían tener mayores implicaciones en la fertilidad masculina; asimismo, se ha descrito la orquitis como complicación en la infección por el nuevo coronavirus, que puede

producir disrupción en la espermatogénesis y apoptosis en células germinales, afectando a la calidad del semen (Best et al., 2021).

Pan et al. evaluaron la presencia de ARN vírico mediante qRT-PCR en una muestra seminal de 34 pacientes con sintomatología moderada obtenida tras una media de 31 días en un intervalo comprendido entre 9 y 75 días, no obteniendo ningún resultado positivo de presencia de COVID-19 en las muestras realizadas, pero el 19% de los pacientes tenían molestias en el escroto en el momento de su confirmación de COVID-19, aunque el significado de esto sigue sin estar claro (Pan et al., 2020).

De la misma manera, un estudio realizado por Song et al, no pudieron detectar virus en el semen de 12 pacientes que se encontraban en fase de recuperación y un paciente fallecido (paciente 13); en un estudio de cohorte, se encuentra que el SARS-CoV-2 podría estar presente en el semen de pacientes con COVID-19. Debido a las barreras incompletas a la sangre en los testículos, los conductos deferentes y el epidídimo, el virus puede propagarse a través del tracto reproductivo masculino, especialmente en presencia de inflamación sistémica local. Incluso, si el virus no puede reproducirse en el sistema reproductivo masculino, persiste, posiblemente debido a la inmunidad especial de los testículos.

Hasta el momento, los investigadores han identificado 27 virus asociados con la viremia en el semen humano, pero la presencia de virus en el semen puede ser más común de lo que se piensa actualmente, y no se debe suponer que los virus tradicionales que no se transmiten sexualmente están completamente ausentes de las secreciones genitales. Las pruebas virales y los estudios de persistencia de espermatozoides son útiles para la práctica clínica y la salud pública, especialmente para los virus que pueden causar una alta mortalidad o morbilidad como el SARS-CoV-2 (Best et al., 2020).

En otro estudio, se evalúa los parámetros del semen después de la infección aguda por SARS-CoV-2 y la presencia del virus SARS-CoV-2 en el semen. La mediana de TSN de hombres previamente infectados con SARS-CoV-2 fue de 12,5 millones (IQR = 52,1), que es inferior al percentil 5 (20 millones) de TSN según las pautas de la OMS para la población general de hombres que pueden no haber sido cribado para la fertilidad. Además, el 83,3 % (25/30) de la cohorte tenía un TSN inferior al percentil 25 y el 50 % (15/30) tenía un TSN inferior al percentil 2,5. Los 5 sujetos que completaron un SA de seguimiento, cuya demografía era similar al resto de la cohorte, mostraron un TSN similar (mediana de 18 millones, IQR=21,6) en comparación con el análisis inicial (mediana de 22 millones, IQR=34). Si bien los estudios han demostrado que podemos esperar que los parámetros del semen se vean afectados durante una enfermedad aguda con fiebre, este TSN todavía se considera bajo cuando se comparan los resultados con otros estudios que evaluaron los parámetros después de una enfermedad aguda (Flores-Sánchez, 2018; Calsen et al., 2020).

Ma et al. sugirieron que la infección por SARS-CoV-2 puede provocar una secreción anormal de hormonas sexuales y provocar una disfunción en la función reproductiva. Holtmann et al. propusieron que la infección puede afectar la espermatogénesis y encontraron que las infecciones moderadas tienen un deterioro estadísticamente significativo de la calidad del espermatozoides en comparación con los controles.

Ocho estudios han investigado muestras de semen para detectar la presencia de SARS-CoV-2. Sólo un estudio, por Li et al, identificó la presencia de ARN viral en seis (15,8%) especímenes de semen, cuatro de ellos en hombres con infección aguda; por otro lado, otros siete estudios que evaluaron a 134 hombres combinados no detectaron el SARS-CoV-2 en el semen de hombres que se encontraban en la fase aguda o de recuperación; por lo tanto, los estudios hasta ahora han demostrado que el SARS-CoV-2 puede afectar la espermatogénesis, mientras que la mayoría ha sugerido que el virus

no se puede transmitir sexualmente (Ma et al. 2020; Hoffmann et al., 2020; Paoli et al., 2020; Kayaaslan et al., 2020; Guo et al., 2021).

Un estudio identificó su presencia en células epiteliales testiculares y células de Leydig mediante microscopía electrónica combinada con FISH; sin embargo, en otro estudio que obtuvo hibridación in situ, microscopía electrónica y PCR en tiempo real, la presencia del virus en testículo fue negativa. En necropsias realizadas a ocho pacientes fallecidos se describió que la infección por SARS-CoV induce atrofia focal en el tejido testicular pero no se detectó ARN viral. Un estudio en 34 hombres informó que el 19% de ellos tenían molestias escrotales sugestivas de orquitis viral en el momento del diagnóstico de COVID-19, no se completó el estudio genitourinario debido a la pandemia (Pan et al., 2020).

Otro estudio realizó el análisis post mortem de los testículos de 12 pacientes con COVID-19 utilizando microscopía óptica y microscopía electrónica, e inmunohistoquímica para marcadores linfocíticos e histiocíticos. Para la detección del virus en el tejido testicular se usó la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR).

La edad media fue de 65 años (rango 42-87). La duración media de la enfermedad (desde el inicio hasta la muerte) fue de 42 días (rango 23-75 días). La fiebre estaba presente en diez pacientes. Diez pacientes recibieron dosis bajas de esteroides. Los testículos de pacientes con COVID-19 exhibieron lesiones tubulares seminíferas significativas, células de Leydig reducidas e inflamación linfocítica leve. Se encontró espermatogénesis normal en tres casos. Los otros casos mostraron grados variables de espermatogénesis que en general fueron consistentes con la edad del paciente. Por RT-PCR sólo en un paciente se encontró evidencia de SARS-CoV-2 y en ninguno por microscopía electrónica.

Otra investigación evaluó la influencia de la infección por SARS-CoV-2 en la función gonadal masculina. Comparando los resultados hormonales de 81 hombres en edad reproductiva (20-54 años) y COVID-19, con 100 hombres sanos de la misma edad. Los resultados mostraron un aumento

significativo de la LH (hormona luteinizante) en suero, pero la relación T/LH (Testosterona/hormona luteinizante) y la relación FSH/LH (hormona foliculoestimulante/hormona luteinizante) se redujo en los hombres con COVID-19. Estos resultados serían congruentes con un hipogonadismo subclínico. El análisis de regresión multivariable mostró que los niveles de proteína C reactiva se asociaban significativamente con la relación T/LH en suero en los pacientes con COVID-19. Sólo 11 casos se incluyen para el análisis estadístico, lo que disminuye el poder estadístico del análisis. Además, el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal podría afectarse por la misma condición de la enfermedad, el estrés o la terapia con corticoides que recibieron algunos pacientes.

Una última investigación llamó la atención al informar que un 15,8% (6 de 38) de pacientes con COVID-19 grave, resultaron positivos para la presencia de SARS-CoV-2 en semen. De estos pacientes 4 estaban en la fase aguda de la enfermedad (6-11 días desde el inicio de los síntomas) y 2 en la fase de recuperación (12-16 días desde el inicio de los síntomas). Solo un pequeño estudio retrospectivo evaluó la presencia de SARS-CoV-2 en la sedación prostática de 18 hombres diagnosticados con COVID-19 y cinco casos sospechosos. Ninguna de las muestras tuvo evidencia de la expresión de ARN del SARS-CoV-2 (Ferrán et al., 2020).

Es evidente, que la infección por SARS-CoV-2 tiene implicaciones en el seguimiento a corto y largo plazo de los hombres positivos. La eliminación del virus en el semen depende de varios factores entre los que se encuentran la respuesta inmune del tracto reproductivo, los mediadores inflamatorios que alteran la barrera hematotesticular, la inmunosupresión sistémica, la estabilidad estructural del virus, y la intensidad de la carga viral (Pan et al., 2020).

CONCLUSIONES.

La posibilidad de que SARS-CoV-2 pueda producir daño testicular y sus posibles efectos sobre la fertilidad y la función endocrina testicular, así como la posibilidad de transmisión sexual, no debe

minimizarse. Cabe la posibilidad de que el virus pueda atacar el tejido testicular inicialmente, pero se elimine de los testículos más tarde, durante el curso de la enfermedad.

Pese a que no se pueda detectar el virus SARS-CoV-2 en el semen de los infectados, y posteriormente recuperados, hay que evaluar todos los efectos a largo plazo que este pueda causar y observar la repercusión que tiene en la fertilidad de estos hombres.

Alternativamente, podría ser que el virus no infecte los testículos directamente y que se trate de una orquitis autoinmune o bien, relacionado con los trastornos de coagulación asociados con COVID-19, que la sintomatología de orquitis sea consecuencia de una endotelitis. Por otro lado, la hipertermia, la infección secundaria, la hipoxia y los esteroides pueden desempeñar un papel en el daño tisular observado en los testículos de pacientes con COVID-19. Todo ello podría conducir al daño de los conductos seminíferos y a la anormalidad endocrina y eventual reducción o ausencia de espermatogénesis en pacientes que se han recuperado de COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Apaza, C., Seminario, R., & Santa-Cruz, J. (2020). Factores psicosociales durante el confinamiento por el Covid-19–Perú. *Revista Venezolana de Gerencia*, 25(90), 402-413.
<https://www.redalyc.org/journal/290/29063559022/29063559022.pdf>
2. Best, J., Kuchakulla, M., Khodamoradi, K., Lima, T., Frech, F. S., Achua, J., & Ramasamy, R. (2021). Evaluation of SARS-CoV-2 in human semen and effect on total sperm number: a prospective observational study. *The world journal of men's health*, 39(3), 489-495.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8255403/pdf/wjmh-39-489.pdf>
3. Borrás, A., Guimerà, M., Barral, Y., Agustí, I., & Trullàs, M. M. (2020). Pandemia del SARS-CoV-2 y reproducción asistida. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 47(3), 96-105.

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0210573X20300526?token=908C815D2A10A55DC0850B3D18CF6260DA1D162A1D44CFB1129DFD94FC98DA53E7057151078D2F78B4CFDCA66FA040C3&originRegion=us-east-1&originCreation=20221107052720>

4. Cabrera, I. (2021). COVID-19 y fertilidad masculina. *Revista cubana de investigaciones biomédicas*, 40, 1-15. <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v40s1/1561-3011-ibi-40-s1-e1090.pdf>
5. Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews microbiology*, 17(3), 181-192. <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9.pdf>
6. Ferrán, J., González, J., Molina, J., Arnau, L., Iribarren, I., Jabaloyas, J., & Salamanca, J. (2020). Infección por SARS-CoV-2: implicaciones para la salud sexual y reproductiva. Una declaración de posición de la Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva (ASESA). *Revista Internacional de Andrología*, 18(3), 117-123. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1698031X20300376?token=2B70E247F3087C236237D9CAA3D36B8A016C4CA715582CD18175CC75E5156CDF832B96686644D97EBB27450EB39B1776&originRegion=us-east-1&originCreation=20221107053353>
7. Flores-Sánchez, I. (2018). Espermato-bioscopia. Organización Mundial de la Salud 2010. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 23(2), 99-103. <https://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2018/rmq182d.pdf>
8. Guo, L., Zhao, S., Li, W., Wang, Y., Li, L., Jiang, S., ... & Yuan, M. (2021). Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology*, 9(1), 42-47. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/andr.12848>
9. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., & Krüger, N. (2020). TS, Schiergens, G. Herrler, NH Wu, A. Nitsche, MA Müller, C. Drosten, S. Pöhlmann, SARS-CoV-2 Cell Entry

Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181, 271-280.

10. Kayaaslan, B., Korukluoglu, G., Hasanoglu, I., Kalem, A. K., Eser, F., Akinci, E., & Guner, R. (2020). Investigation of SARS-CoV-2 in semen of patients in the acute stage of COVID-19 infection. *Urologia internationalis*, 104(9-10), 678-683.

11. Ma, L., Xie, W., Li, D., Shi, L., Ye, G., Mao, Y., ... & Zhang, M. (2021). Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *Journal of medical virology*, 93(1), 456-462.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26259>

12. Ministerio de Sanidad de España. (2020). Manejo en urgencias del COVID-19. Ministerio de Sanidad de España.
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Manejo_urgencias_pacientes_con_CO-VID-19.pdf

13. Pan, F., Xiao, X., Guo, J., Song, Y., Li, H., Patel, D. P., & Hotaling, J. M. (2020). No evidence of severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertility and sterility*, 113(6), 1135-1139.
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0015028220303848?token=8B170CF95980AE0500409479A5F43AE5BF6EBAD714DEC80FF4D4D25595E2232D4BD9B290669F4DB70A246BD35B3715A0&originRegion=us-east-1&originCreation=20221107053717>

14. Saldías, F., Peñaloza, A., Farías, D., Farcas, K., Reyes, A., Cortés, J., & Leiva Rodríguez, I. (2020). Manifestaciones clínicas y predictores de gravedad en pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2. *Revista médica de Chile*, 148(10), 1387-1397.
<https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v148n10/0717-6163-rmc-148-10-1387.pdf>

15. Schmid, A., Petrovic, M., Akella, K., Paredy, A., & Velavan, S. S. (2021). Getting to the heart of the matter: myocardial injury, coagulopathy, and other potential cardiovascular implications of COVID-19. *International Journal of Vascular Medicine*, 2021, 1-16. <https://downloads.hindawi.com/journals/ijvm/2021/6693895.pdf>
16. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., & Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2761044>
17. Wiersinga, J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, 324(8), 782-793. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2768391>

DATOS DE LOS AUTORES.

1. **Diana Sofía Iglesias Espín.** Estudiante de la Universidad Regional Autónoma de los Andes Ambato, Ecuador. E-mail: ma.dianasie52@uniandes.edu.ec
2. **Mónica Rosalía Palacios Paredes.** Estudiante de la Universidad Regional Autónoma de los Andes Ambato, Ecuador. E-mail: ma.monicarpp77@uniandes.edu.ec
3. **Jorge Enrique Lana Cisneros.** Especialista en Gerencia de Salud. Docente de la Universidad Regional Autónoma de los Andes Ambato, Ecuador. E-mail: ua.jorgelana@uniandes.edu.ec

RECIBIDO: 29 de septiembre del 2022.

APROBADO: 7 de noviembre del 2022.