



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 website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

ARTÍCULO ESPECIAL

Infeción 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)



Ferran García José^{a,*}, Juan G. Álvarez González^b, Juan Manuel Corral Molina^c, Lluís Bassas Arnau^d, Ignacio Moncada Iribarren^e, José María Martínez Jabaloyas^f, Fernando Meijide Rico^g, Rodrigo García-Baquero^h, Mariano Rosselló Gayáⁱ, Enrique Lledó García^j, Carmen Luque López^k, Rafael Prieto Castro^l y Juan Ignacio Martínez Salamanca^m

^a Unidad de Andrología, Instituto Marqués, Barcelona, España

^b Centro Androgen, La Coruña, España. Harvard Medical School, Boston, EE.UU

^c Servicio de Urología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

^d Fundación Puigvert, Servicio de Andrología, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^e Servicio de Urología, Hospital Universitario La Zarzuela, Madrid, España

^f Servicio de Urología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^g Servicio de Urología, Hospital Povisa, Vigo, Pontevedra, España

^h Servicio de Urología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

ⁱ Instituto Médico Rosselló – Centro Asoc. Quirón Palma-Planas Palma de Mallorca

^j Servicio de Urología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

^k Centro Salud Albarizas, Marbella, Málaga, España

^l Unidad de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva, Unidad Clínica de Urología, Hospital Regional Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^m Servicio de Urología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid, Majadahonda, Madrid, España

Recibido el 15 de junio de 2020; aceptado el 26 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2;
COVID-19;
Orquitis;
Semen;
Fertilidad masculina

Resumen

Objetivo: El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia disponible sobre los posibles efectos adversos del SARS-CoV-2 en el sistema reproductor masculino y proporcionar una declaración de posición oficial de la Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva (ASESA).

Métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bibliotecas Pubmed, Web of Science, Embase, Medline, Cochrane y MedRxiv.

* Autor para correspondencia. Unidad de Andrología. Instituto Marqués. Avinguda Diagonal, 662-664, 08034, Barcelona, España. Tel.: +34 932 197 696.

Correo electrónico: ferrangarcia@asesa.org (F.G. José).

Resultados: No se ha confirmado la orquitis como una posible complicación de la infección por SARS-CoV-2. Un estudio informó que el 19% de los hombres con COVID-19 presentaban molestias escrotales sugestivas de orquitis viral, que no se pudo confirmar. Es posible que el virus no infecte los testículos directamente, si no que desencadene una respuesta autoinmune secundaria y que cause una orquitis autoinmune. COVID-19 se ha asociado con anomalías en la coagulación por lo que la orquitis podría ser el resultado de una vasculitis segmentaria. Los datos disponibles sobre la presencia del virus en semen son contradictorios. Sólo un estudio informó de la presencia de ARN en el 15,8% de enfermos de COVID-19. La presencia de ácido nucleico o antígeno en el semen no implica la existencia de virus con capacidad de replicación o infección.

En hombres con COVID-19 se ha observado un incremento significativo de LH en suero y una drástica disminución de la ratio T/LH y FSH/LH, congruente con un hipogonadismo subclínico. **Conclusiones:** Los datos disponibles y los hallazgos de los estudios recientes se basan en tamaños de muestra pequeños y proporcionan informaciones contradictorias. Existe la posibilidad teórica de que pueda producirse daño testicular y posterior infertilidad después de la infección por COVID-19, por lo que especialmente para aquellos hombres en edad reproductiva, se debe sugerir consulta y evaluación de la función gonadal y análisis de semen. En cuanto a la posibilidad de transmisión sexual, no hay evidencia suficiente para respaldar la necesidad de que las parejas asintomáticas eviten las relaciones sexuales para protegerse contra la transmisión del virus.

Se necesita más investigación para comprender los impactos a largo plazo del SARS-CoV-2 en la función reproductiva masculina, incluidos sus posibles efectos sobre la fertilidad y la función endocrina testicular.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

SARS-CoV-2;
COVID-19;
Orchitis;
Semen;
Male fertility

SARS-CoV-2 infection: implications for sexual and reproductive health. A position statement of the Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva (ASESA)

Abstract

Objective: The main objective of this revision is to summarize the current existing evidence of the potential adverse effects of SARS-CoV-2 on the male reproductive system and provide the recommendations of the Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva (ASESA) concerning the implications of COVID-19 infection in the management of male infertility patients and testicular endocrine dysfunction.

Methods: A comprehensive systematic literature search of the databases of PubMed, Web of Science, Embase, Medline, Cochrane and MedRxiv, was carried out.

Results: The presence of orchitis as a potential complication of the infection by SARS-CoV-2 has not yet been confirmed. One study reported that 19% of males with COVID-19 infection had scrotal symptoms suggestive of viral orchitis which could not be confirmed. It is possible that the virus, rather than infecting the testes directly, may induce a secondary autoimmune response leading to autoimmune orchitis. COVID-19 has been associated with coagulation disorders and thus the orchitis could be the result of segmental vasculitis. Existing data concerning the presence of the virus in semen are contradictory. Only one study reported the presence of RNA in 15.8% of patients with COVID-19. However, the presence of nucleic acid or antigen in semen is not synonyms of viral replication capacity and infectivity.

It has been reported an increase in serum levels of LH in males with COVID-19 and a significant reduction in the T/LH and FSH/LH ratios, consistent with subclinical hypogonadism.

Conclusions: The findings of recent reports related to the potential effects of COVID-19 infection on the male reproductive system are based on poorly designed, small sample size studies that provide inconclusive, contradictory results. Since there still exists a theoretical possibility of testicular damage and male infertility as a result of the infection by COVID-19, males of reproductive age should be evaluated for gonadal function and semen analysis. With regard to the sexual transmission of the virus, there is not sufficient evidence to recommend asymptomatic couples to abstain from having sex in order to protect themselves from being infected by the virus.

Additional studies are needed to understand the long-term effects of SARS-CoV-2 on male reproductive function, including male fertility potential and endocrine testicular function.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En diciembre de 2019 hubo un brote epidémico de neumonía de etiología desconocida en Wuhan (provincia de Hubei, China)¹. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae, que posteriormente ha sido denominado Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) y cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero².

La rápida propagación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) por todo el mundo, llevó a la OMS a declararla pandemia mundial el 11 de marzo³.

Aunque COVID-19 afecta predominantemente el sistema respiratorio, la evidencia indica que se trata de una enfermedad multisistémica que con frecuencia es grave y a menudo resulta en la muerte.

El mundo se enfrenta a una emergencia de salud pública sin precedentes, que ha superado los 8 millones de casos en todo el mundo con más de 440.000 fallecidos. En España el número de casos diagnosticados supera los 245.000 y una cifra oficial de fallecidos superior a 28.000 (datos del 19 de junio de 2020).

La rápida expansión geográfica, junto con la elevada transmisibilidad y las graves manifestaciones clínicas de la enfermedad, llevaron a los gobiernos y a las autoridades sanitarias a tomar medidas de confinamiento para tratar de contener la pandemia. En las fases iniciales, tanto la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) como la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) recomendaron la interrupción de los tratamientos reproductivos, excepto en los casos más urgentes. Recientemente, gracias a la mitigación del primer brote de la pandemia en algunos países como consecuencia de las diferentes estrategias aplicadas por los gobiernos y considerando las evidencias científicas existentes, estas sociedades han recomendado la reanudación gradual y juiciosa de los tratamientos de reproducción asistida. En nuestro país, la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y la Asociación para el estudio de la biología de la reproducción (ASEBIR) han publicado un documento sobre las medidas que se deberían tomar en los centros de reproducción asistida, tanto en relación con la atención y asistencia a pacientes, como en los procedimientos de laboratorio⁴.

A pesar de la abrumadora magnitud de la pandemia, la información existente sobre los efectos adversos del SARS-CoV-2 sobre la salud sexual y reproductiva masculina es limitada y las posibles repercusiones a largo plazo sobre la fertilidad a nivel global y la potencial transmisión por vía sexual no se han dilucidado.

El objetivo de este trabajo es resumir la evidencia disponible en este momento, y proporcionar una declaración de posición oficial de la Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva (ASESA).

Método

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bibliotecas Pubmed, Web of Science, Embase, Medline, Cochrane y MedRxiv con base en las siguientes palabras clave: ("testis"

[Términos MeSH] O "testis" [Todos los campos]) AND ("virus SARS" [Términos MeSH] O ("SARS" [Todos los campos], ("semen" [Términos MeSH] O "semen" [Todos los campos]) AND ("virus SARS" [Términos MeSH] O ("SARS" [Todos los campos]) y ("virus" [Todos los campos]) O "virus SARS" [Todos los campos] O ("SARS" [Todos los campos] Y "CoV" [Todos los campos]) O "SARSCoV" [Todos los campos]).

SARS-CoV-2: Origen y características de los coronavirus

SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus de origen zoonótico, al igual que SARS-CoV y MERS-CoV, perteneciente a la familia Coronaviridae. Algunos estudios filogenéticos han sugerido que provendría del murciélago de herradura de donde habría pasado al ser humano a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un huésped intermedio, probablemente algún animal vivo del mercado de Wuhan, como el pangolín, aunque este extremo no ha podido ser confirmado.

Los coronavirus son virus ARN monocatenarios con una envoltura lipídica rodeada de una corona de proteínas en forma de espícula (proteína S). Se dividen en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta-coronavirus. Hasta la fecha se han identificado siete coronavirus humanos (HCoV) que pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno, como los alfa-coronavirus HCoV-NL63 y HCoV-229E y los beta-coronavirus HCoV-OC43 y HCoV-HKU1, al Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, por sus siglas en inglés), como los beta-coronavirus SARS-CoV y SARS-CoV-2 o el Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo producido por el beta-coronavirus MERS-CoV.

SARS-CoV-2 comparte una homología de secuencia del 80% con el virus SARS-CoV responsable del brote de SARS en 2003⁵.

SARS-CoV-2: Mecanismo de acción

El genoma de SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: S (espícula), E (envoltura), M (membrana) y N (nucleocápside). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y el resto están asociadas a la envoltura viral.

Como SARS-CoV, el mecanismo de infección de SARS-CoV-2 depende de su anclaje a las células humanas a través de la interacción entre la proteína S del virus y el receptor de la célula huésped, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés)⁶ y de la posterior endocitosis del genoma viral en el citoplasma por la acción de una serinoproteasa transmembrana (TMPRSS2)⁷.

ACE-2 se expresa ampliamente en diferentes tejidos humanos como el intestino, testículo, riñón, cerebro, hígado, pulmón o endotelio vascular. Siendo el intestino delgado y el testículo donde se encuentra un mayor nivel de expresión.

En el testículo se ha documentado su presencia en células de los túbulos seminíferos, en las espermatogonias y en las células de Sertoli y de Leydig⁸.

TMPRSS2 se expresa altamente en las células epiteliales de la próstata, incluida la membrana plasmática apical de las células lumbales de la próstata. Su expresión está regulada por los andrógenos y también se libera en el semen como un componente de los prostasomas, vesículas similares

a los orgánulos que pueden facilitar la función del espermatozoide y mejorar la reproducción masculina⁹.

Hay evidencia de la presencia de ARN del SARS-CoV-2 en varias matrices biológicas, como muestras de heces, sangre y orina.

Basándonos en estas consideraciones previas, la posibilidad de que el virus SARS-CoV-2 pueda identificarse en el tejido testicular o en el líquido seminal tendría importantes implicaciones, especialmente en lo que respecta a la reproducción asistida, a la criopreservación de gametos y a la posibilidad de transmisión sexual de la enfermedad.

SARS-CoV-2 y testículo

El testículo presenta un estado de privilegio inmunológico que tolera los alo y autoantígenos. Múltiples mecanismos intervienen en el mantenimiento de este privilegio inmune, empezando por la estructura especial de los testículos, en la que la barrera hematotesticular desempeña un papel central en el secuestro de antígenos y anticuerpos del sistema inmune. Siguiendo con las células testiculares de Sertoli, Leydig, células mioideas peritubulares y células germinales meióticas y post meióticas que expresan abundantemente el ligando FAS. Y finalizando con las células inmunes, especialmente los macrófagos y las citocinas paracrinas y endocrinas. Estos mecanismos generan en el testículo un sistema inmune innato eficiente contra los patógenos, cuya interrupción puede provocar orquitis y afectar la fertilidad¹⁰.

Es conocido que virus como el VIH, el VHB o el mixovirus parotiditis, pueden ser causa de orquitis viral y en algunos casos de infertilidad. Existe evidencia sobre la relación entre los miembros de la familia del coronavirus y la orquitis tanto en humanos (SARS-CoV)¹¹ como en gatos (coronavirus felino)¹². Los conocimientos adquiridos con SARS-CoV nos deben hacer considerar el riesgo potencial de que SARS-CoV-2 pueda provocar orquitis, ya que ambos utilizan el mismo mecanismo de infección, el anclaje a las células humanas a través de la interacción entre la proteína S del virus y el receptor de la célula huésped ACE2 en células de los conductos seminíferos, en las espermatogonias y en las células de Sertoli y de Leydig. No obstante, la presencia de SARS-CoV en el epitelio testicular sigue siendo un tema de debate debido a la existencia de informes contradictorios sobre la infección directa de los testículos por el virus. Un estudio identificó su presencia en células epiteliales testiculares y células de Leydig mediante microscopía electrónica combinada con FISH¹³. Sin embargo, en otro estudio que utilizó hibridación in situ, microscopía electrónica y PCR en tiempo real, la presencia del virus en testículo fue negativa¹⁴. 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 RNA viral¹⁵.

Son pocos los estudios enfocados al sistema reproductivo masculino en pacientes con SARS-CoV-2 por lo que falta evidencia de los efectos del virus sobre el testículo humano, lo que es hasta cierto punto comprensible considerando la magnitud y gravedad de la pandemia y el poco tiempo transcurrido desde la aparición del virus en humanos.

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 pandemia¹⁶.

Un "preprint" disponible online en el repositorio www.medRxiv.org y en consecuencia no evaluado por pares, informó de la ausencia de SARS-CoV-2 en la biopsia testicular de un paciente de 67 años fallecido por COVID-19¹⁷.

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 observó espermatogénesis normal en tres casos. Los otros casos mostraron grados variables de alteración espermatogénica que en general fue consistente con la edad del paciente. Por RT-PCR sólo en un paciente se encontró evidencia de SARS-CoV-2 y en ninguno por microscopía electrónica¹⁸.

Uno de los fenómenos notables en el testículo del SARS-CoV es la infiltración de leucocitos, que podrían afectar la función de las células de Leydig y por ende la producción de testosterona, dañar la barrera hematotesticular y destruir el epitelio seminífero directamente. Más importante aún, estas células y sus productos, las citocinas inflamatorias, pueden activar la respuesta autoinmune y el desarrollo de autoanticuerpos dentro de los túbulos. En un modelo murino de orquitis autoinmune experimental se ha demostrado la existencia de depósitos de IgG en el epitelio germinal, la membrana basal, el intersticio, el endotelio vascular y las células germinales degeneradas¹⁹. Se observó que los pacientes con SARS-CoV tienen aumentada la IgG en suero y un estudio en testículos de pacientes con SARS-CoV informó de la presencia de una extensa precipitación de IgG en el epitelio seminífero, incluso en algunas células germinales degeneradas y células de Sertoli¹². En consecuencia, cabe la posibilidad de que el virus no infecte los testículos directamente, si no que desencadene una respuesta autoinmune secundaria y que, como otras orquitis virales, sea una orquitis autoinmune. Alternativamente, COVID-19 ocasiona una intensa afectación endotelial que sería el principal determinante de disfunción microvascular y vasoconstricción, estado procoagulante con formación de microtrombos capilares e isquemia. Por lo que un síndrome similar a la orquitis podría ser el resultado de la disfunción endotelial²⁰.

SARS-COV-2 Y función endocrina testicular

Otro "preprint" 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 incremento significativo de la LH en suero, pero la ratio T/LH y la ratio FSH/LH se redujo drásticamente 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-19²¹. Sin embargo, el estudio presenta algunas limitaciones, por ejemplo, no se realizó ningún análisis de los parámetros seminales ni se determinó la presencia del virus en el semen, que serían pruebas más directas de una posible afectación testicular por el SARS-CoV-2. Sólo 11 casos se incluyeron para el análisis estadístico, lo que disminuye el poder estadístico del análisis. Además, el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal podría afectarse por la misma condición de la enfermedad, el estrés o la terapia con corticoides que recibieron algunos pacientes.

SARS-COV-2 Y Semen

Probablemente la presencia de virus en el semen esté más extendida de lo que se aprecia y no debe suponerse que los virus tradicionalmente no transmitidos sexualmente están ausentes en las secreciones genitales. Aunque se han identificado hasta 27 virus que pueden aparecer en el semen humano, entre los más conocidos el virus de las paperas, VIH, VHB, VHC, HPV, citomegalovirus, VHS, Zika, Ébola, virus de la fiebre de Lassa, virus de la fiebre del Valle del Rift y los virus Chikunguña, para la mayoría de ellos faltan datos sobre su posible transmisión sexual²².

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.

Es obvio que la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido seminal tendría implicaciones sexuales y reproductivas por el riesgo de transmisión de la infección, pero nuestro conocimiento está limitado por la escasez de informes que abordan este tema y por sus resultados contradictorios. Dos publicaciones han informado de la ausencia del virus en el líquido seminal. La primera informó de la ausencia de ARN viral tanto en semen como en orina, en un hombre ocho días después del diagnóstico de COVID-19²³. Esta observación fue confirmada posteriormente en una pequeña cohorte de treinta y cuatro varones chinos adultos, después de un mes desde el diagnóstico de COVID-19 no se encontró ARN viral en semen¹⁶. Ninguno de estos informes evaluó los parámetros seminales.

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 semen²⁴. 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). Sin embargo, se plantearon varias preocupaciones por cuestiones metodológicas. El artículo es parco en información sobre metodología y contexto y no informa del método utilizado para detectar el virus en el semen, ni evaluó la presencia del virus en orina, considerando que ésta es una de las matrices biológicas en las que se ha informado de la presencia de ARN viral. Éste, más que de la vía seminal, podría provenir de la orina y encontrarse en la próstata o en

la uretra y ser arrastrado por el semen en el momento de la eyaculación. Tratándose de pacientes graves de COVID-19 no puede descartarse una contaminación del semen en el momento de la obtención. Por otro lado, la presencia de ácido nucleico o antígeno en el semen no implica necesariamente la presencia de virus con capacidad de replicación o infección, lo que generalmente solo puede demostrarse mediante aislamiento y cultivo del virus.

SARS-COV-2 Y próstata

Solo un pequeño estudio retrospectivo evaluó la presencia de SARS-CoV-2 en la secreción 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-2²⁵.

Conclusiones

A pesar de que la información de la que disponemos hasta el momento se basa en tamaños de muestra pequeños que ofrecen informaciones contradictorias, la posibilidad teórica 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. Alternativamente, y merced al privilegio inmune del testículo, 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.

La evidencia actual sobre la presencia del virus en semen es insuficiente y contradictoria. Los datos disponibles sugieren la posibilidad de un aclaramiento viral con el transcurso del tiempo. Con independencia de ello, la presencia de ácido nucleico o antígeno en el semen no implica necesariamente la presencia de virus con capacidad de replicación o infección. Se requieren estudios en cohortes más grandes para confirmar o no su presencia en el plasma seminal y la posibilidad de transmisión sexual.

La evidencia disponible es insuficiente para respaldar la necesidad de que las parejas asintomáticas eviten las relaciones sexuales para protegerse contra la transmisión del virus, especialmente si consideramos que entre personas se transmite principalmente a través del contacto y de las gotitas de Flüge.

La presencia de SARS-CoV-2 en tejido testicular o muestras de semen es de especial relevancia para la criopreservación de gametos, porque los virus almacenados en nitrógeno líquido conservan sus propiedades patogénicas, y en el caso del semen por la posibilidad de transmisión sexual.

Por lo que, durante la pandemia de COVID-19, cabrá distinguir si las muestras proceden de pacientes confirmados o dudosos de padecer COVID-19 o libres de ella.

El mayor problema se presenta con los pacientes asintomáticos de COVID-19, que se estiman entre 20-40%. Con el conocimiento actual, la realización de una RT-PCR para SARS-CoV-2 en varones asintomáticos que vayan a congelar semen estaría indicada para los donantes, para pacientes oncológicos y en pacientes que vayan a someterse a una biopsia testicular para criopreservar espermatozoides o para utilizarlos en ICSI.

En caso de muestras, de semen o tejido testicular, de varones RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 se aconseja retrasar el procedimiento hasta la negativización. En el caso de pacientes oncológicos, si no es posible retrasar el procedimiento debido al inicio de la quimioterapia, se deberán procesar y almacenar las muestras siguiendo los protocolos de enfermedades infecciosas.

Se necesita más investigación para dilucidar el impacto a largo plazo del SARS-CoV-2 en la función reproductiva masculina, incluidos sus posibles efectos sobre la fertilidad y la función endocrina testicular. Se debe hacer un seguimiento y evaluación de las funciones reproductivas en pacientes varones recuperados de COVID-19, especialmente en los varones jóvenes.

Conflicto de interés

No existen conflictos de intereses.

Financiación

No existen ayudas financieras de ningún tipo para la ayuda de este manuscrito.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Centre for Health Protection of the Hong Kong Special Administrative Region Government CHP provides further information on cluster of pneumonia cases in Wuhan. Jan 12, 2020. [Accessed April 12, 2020]. Available at: <https://www.info.gov.hk/gia/general/202001/12/P2020011200710.htm>.
- Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J, Quan L, Xia Z, Tan W, Cheng G, Jiang T. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell host & microbe*. 2020;27:325–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>.
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. Apr 11, 2020. [Accessed April 12, 2020]. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
- Recomendaciones para la seguridad y reducción de riesgos ante la infección por coronavirus (SARS-CoV-2) en las clínicas de reproducción asistida. Actualización a 01/06/2020 Available at: <https://sefertilidad.net/docs/noticias/recomendacionesSeguridad2.pdf> [Accessed June 12, 2020].
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*. 2020;382:727–33, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450–4, <http://dx.doi.org/10.1038/nature02145>.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells*. 2020;9:920, <http://dx.doi.org/10.3390/cells9040920>.
- Chen YW, Lee MS, Lucht A, Chou FP, Huang W, Havighurst TC, Kim K, Wang JK, Antalis TM, Johnson MD, Lin CY. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *The American journal of pathology*. 2010;176:2986–96, <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2010.090665>.
- Li N, Wang T, Han D. Aspectos estructurales, celulares y moleculares del privilegio inmune en los testículos. *Frontiers in immunology*. 2012;3:152, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00152>.
- Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, Peh S, Gu J. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biology of reproduction*. 2006;74:410–6, <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776>.
- Sigurdardóttir OG, Kolbjørnsen O, Lutz H. Orchitis in a cat associated with coronavirus infection. *Journal of comparative pathology*. 2001;124(2–3):219–22, <http://dx.doi.org/10.1053/jcpa.2000.0443>.
- Zhao JM, Zhou GD, Sun YL, Wang SS, Yang JF, Meng EH, et al. Clinical pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi [Chin. J. Exp. and Clin. Vir.]*. 2003;17:217–21. PMID: 15340561.
- Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, Wang H, Shen H, Qiu L, Li Z, Geng J, Cai J, Han H, Li X, Kang W, Weng D, Liang P, Jiang S. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *The Journal of pathology*. 2004;203:622–30, <http://dx.doi.org/10.1002/path.1560>.
- Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, Zou W, Zhan J, Wang S, Xie Z, Zhuang H, Wu B, Zhong H, Shao H, Fang W, Gao D, Pei F, Li X, El Z, Xu D, ..., Leong AS. Infección de múltiples órganos y la patogénesis del SARS. *The Journal of experimental medicine*. 2005;202:415–24, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20050828>.
- Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, Spivak AM, Alukal JP, Zhang X, Xiong C, Li PS, Hotaling JM. No evidence of

- severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertility and sterility*. 2020;113:1135–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>.
17. Ci Song, Yan Wang, Weiqin Li, Bicheng Hu, Guohua Chen, Ping Xia, et al. Detection of 2019 novel coronavirus in semen and testicular biopsy specimen of COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.03.31.20042333; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.20042333>.
 18. Yang M, Chen S, Huang B, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications [published online ahead of print, 2020 May 31]. *Eur Urol Focus*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>. S2405-4569(20)30144-9.
 19. Itoh M, Hiramane C, Tokunaga Y, Mukasa A, Hojo K. A new murine model of autoimmune orchitis induced by immunization with viable syngeneic testicular germ cells alone. II. Immunohistochemical findings of fully-developed inflammatory lesion. *Autoimmunity*. 1991;10:89–97, <http://dx.doi.org/10.3109/08916939109004812>.
 20. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 21]. *N Engl J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>, 10.1056/NEJMoa2015432.
 21. Ling Ma, Wen Xie, Danyang Li, Lei Shi, Yanhong Mao, Yao Xiong, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *medRxiv* 2020.03.21.20037267; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>.
 22. Dejuq N, Jégou B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiology and molecular biology reviews*. *MMBR*. 2001;65:208–31, <http://dx.doi.org/10.1128/MMBR.65.2.208-231.2001>.
 23. Paoli, D., Pallotti, F., Colangelo, S., Basilio, F., Mazzuti, L., Turriziani, O., Antonelli, G., Lenzi, A., & Lombardo, F. (2020). Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *Journal of endocrinological investigation*, 1–4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01261-1>.
 24. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA network open*. 2020;3:e208292, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>.
 25. Quan W, Chen J, Liu Z, Tian J, Chen X, Wu T, et al. No SARS-CoV-2 in expressed prostatic secretion of patients with coronavirus disease 2019: a descriptive multicentre study in China. *MedRxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.26.20044198>.