

# **COVID-19 i l'afectació de la fertilitat masculina**

**Informe de Resposta ràpida**

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat de dret públic adscrita al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya que actua al servei de les polítiques públiques. L'AQuAS té la missió de generar coneixement rellevant mitjançant l'avaluació i l'anàlisi de dades per a la presa de decisions amb la finalitat de contribuir a la millora de la salut de la ciutadania i la sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) i és Unitat Associada a INGENIO (CSIC-UPV). L'any 2019 AQuAS ha estat reconeguda amb la medalla Josep Trueta al mèrit sanitari per part del Govern de la Generalitat de Catalunya.

Autoria: Rosa **Maria Vivanco-Hidalgo (AQuAS)**

Revisió interna: **Montse Moharra**

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: **Vivanco-Hidalgo RM. COVID-19 i l'afectació de la fertilitat masculina**. Resposta ràpida. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona

Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2021, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Primera edició: **Barcelona, novembre 2021**

Correcció i maquetació: **Àrea de comunicació**

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional.



La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

# COVID-19 i l'afectació de la fertilitat masculina

## Informe de Resposta ràpida

### Introducció

A finals del 2019, es va identificar un nou coronavirus (SARS-Cov-2) com a causa d'un cúmul de casos de pneumònia a Wuhan (Hubei, Xina). Aquesta malaltia es va estendre ràpidament, provocant una epidèmia a tota la Xina, i la va seguir un nombre creixent de casos en altres països del món. El febrer de 2020, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) la va designar com a COVID-19, que significa "malaltia del coronavirus 2019" (1). El març del 2020, la OMS va declarar la pandèmia per COVID-19 i a data del 11 de novembre s'han declarat més de 250 milions de casos i més de 5 milions de morts a tot el món (2). A Catalunya, la malaltia ha afectat a 932.236 persones (confirmats per PCR-TA) i ha provocat 24.045 morts a data del 12 de novembre 2021.

Els símptomes més comuns inclouen febre, tos i sensació de falta d'aire. En alguns casos també pot haver disminució de l'olfacte i del gust, calfreds, mal de coll, dolors musculars, mal de cap, debilitat general, diarrea o vòmits.

La majoria dels casos són lleus i també hi ha persones que no presenten símptomes (asimptomàtics). En els casos més greus, la infecció pot causar pneumònia, dificultat important per respirar, fallada renal i fins i tot la mort. Els casos més greus generalment ocorren en persones d'edat avançada o que pateixen alguna malaltia crònica, com malalties de cor, del pulmó o immunodeficiències, encara que també poden ocórrer en algunes persones d'edat més jove. En alguns casos, els símptomes i seqüeles poden perllongar en el temps bastants setmanes o fins i tot mesos (3).

Malgrat que l'afectació principal és respiratòria, s'ha descrit que la infecció pot causar complicacions cardíaques, tromboembòliques, neurològiques i inflamatòries. A més, s'ha detectat ARN del virus als ronyons, al fetge, al cor i al cervell, suggerint que el virus es dissemina per tot el cos (3).

Dins d'aquesta disseminació sistèmica, s'ha començat a descriure l'afectació dels òrgans urogenitals masculins, ja que el SARS-CoV-2 utilitza el receptor de l'enzim convertidor d'angiotensina 2 (ACE2) com a via d'entrada. Aquest enzim està associat a la proteïna serina proteasa transmembrana (TMPRSS2), cosa que fa que el testicle, i especialment l'espermatozeugeni, siguin potencialment vulnerables ja que aquest teixit té una alta expressió del receptor ACE2. Per aquesta raó, es considera necessari conèixer si la infecció per SARS-CoV-2 podria tenir un impacte negatiu en la salut sexual i reproductiva, en aquest cas, dels homes (4).

Per tal de donar suport a la presa de decisions per part del Departament de Salut i CatSalut, es realitza el present informe amb l'objectiu de revisar l'evidència científica al respecte.

# Objectiu

Descriure la simptomatologia i l'epidemiologia relacionada amb l'afectació de la fertilitat masculina en aquelles persones afectades per la infecció per SARS-CoV-2/COVID-19.

# Metodologia

Pel desenvolupament d'aquest informe de resposta ràpida, que té per objectiu descriure l'evidència existent entre la COVID-19 i la fertilitat masculina, s'ha fet una ràpida revisió de revisions (*rapid overview*) on es descriuen els resultats dels estudis, incloent només les revisions sistemàtiques (incloquin o no meta-anàlisis) i només tenint en compte aquells articles que estiguin revisats per parells i publicats.

La font d'informació utilitzada en aquest cas ha estat Tripdatabase i Pubmed.

La cerca estructurada es basa en l'estudi sobre la COVID-19 que proveeix la Biblioteca de Salut al afegir els termes "male" "fertility" "reproduction". La data d'execució ha estat el 5 de novembre del 2021.

```
("fertility"[Title/Abstract]) OR (reprod*[Title/Abstract]) AND ((2019-nCoV[Title/Abstract] OR 2019nCoV[Title/Abstract] OR COVID-19[Title/Abstract] OR covid19[Title/Abstract] OR "corona virus disease 2019"[Title/Abstract] OR SARS-CoV-2[Title/Abstract] OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2[Title/Abstract] OR "sars coronavirus 2"[Title/Abstract] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[Title/Abstract]) OR ("outbreak"[Title/Abstract] OR "wuhan"[All Fields]) AND ("coronavirus"[Title/Abstract] OR "corona virus"[Title/Abstract] OR COVID* [Title/Abstract] OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR ("covid 19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus infections"[MeSH Terms]) AND ("2019/12"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review Sort by: Most Recent
```

No s'han tingut en compte els estudis que fessin referència a l'impacte de la COVID-19 en les clíniques de fertilitat o en els processos de fertilitat assistida.

Degut a la necessitat de resposta ràpida, i amb l'objectiu de proveir la informació sobre l'evidència publicada fins el moment, s'ha fet una lectura crítica a text complet dels articles, aplicant l'eina ROBIS (5) per l'avaluació del risc de biaix i es presenten els resultats de forma tabulada. No s'ha fet l'avaluació del grau de solapament entre articles inclosos a les diferents revisions, pel que l'informació de la taula pot ser redundant en alguns aspectes.

# Resultats

A través de la cerca mencionada anteriorment, es va obtenir un total de 8 articles (6–14) que complien amb els criteris d'inclusió descrits. Els resultats dels articles s'exposen a la taula 1. De les 8 revisions sistemàtiques, 3 presentaven baix risc de biaix.

## Discussió

A l'inici de la pandèmia per COVID-19, degut a les particularitats infectives del SARS-CoV-2, es va especular amb la possibilitat de que el virus pogués entrar en els testicles i afectar directament la capacitat reproductiva masculina. Es van publicar estudis observacionals, la majoria de disseny transversal, en els que es determinaven paràmetres seminals i hormonals masculins en el moment de la infecció o, en la majoria dels casos, tot just passar la fase aguda. La majoria d'aquests casos eren infeccions lleus, però també es va descriure l'anatomia patològica dels testicles de persones mortes per COVID-19, on es va veure una afectació greu.

Malgrat les hipòtesis inicials, els estudis publicats no han demostrat SARS-CoV-2 al líquid seminal i l'única sèrie on es van descriure inicialment ARN del virus al semen, no es va poder replicar.

El percentatge de pacients joves (< 40 anys) amb afectació en forma d'orquitis o alteració dels paràmetres seminals és inferior al 10%. L'evidència indica que l'afectació podria ser deguda a la inflamació sistèmica en comptes de la infecció directa del SARS-CoV-2 i, per tant, relacionada amb la gravetat de la infecció.

## Conclusions

La infecció per SARS-CoV-2/COVID-19 es manifesta en la majoria dels casos com a una infecció respiratòria, però en menys del 10% dels pacients joves podria afectar al sistema reproductor masculí com a resposta a la inflamació sistèmica produïda pel virus. Calen més estudis per avaluar si aquesta afectació té un impacte a llarg termini en la capacitat reproductiva.



Títol, primer autor i any publicació	Període inclusió dels estudis	Disseny dels estudis inclosos	Objectiu de l'estudi	Núm estudis inclosos/ Participants	Conclusions	Risc de biaix (RO-BIS)	Limitacions
COVID-19 May Affect Male Fertility but is Not Sexually Transmitted: A Systematic Review., Tur-Kaspa, I, abril 2021	Fins el 11 de desembre del 2020	Estudis observacionals (la majoria transversals) (També es van incloure guies, revisions narratives i editorials)	Determinar si la COVID-19 és una malaltia de transmissió sexual i si la infecció per SARS-CoV.2 té efectes negatius en la fertilitat masculina i femenina.	23 estudis observacionals/404 pacients (homes i dones)	L'evidència disponible indica que no s'ha trobat SARS-CoV-2 en el líquid seminal i que la COVID-19 no és una malaltia de transmissió sexual. La infecció pot tenir efectes negatius en la fertilitat masculina en induir orquitis, i/o disminuint els nivells de testosterona, esperma o mobilitat dels espermatozous.	Baix	Els estudis es fan en la fase aguda/ post-aguda, en la seva major part. No s'avaluen els efectes a llarg termini.
Effect of COVID-19 on Male Reproductive System - A Systematic Review., He Y, maig 2021	Fins el 31 de gener del 2021	Estudis observacionals (la majoria transversals)	Determinar l'impacte de la COVID-19 en el sistema reproductor masculí i fertilitat.	28 estudis/304 homes	La probabilitat de SARS-CoV-2 en el semen dels pacients amb COVID-19 és molt petita, i el semen rarament s'ha de considerar portador de material genètic SARS-CoV-2.	Baix	Els estudis es fan en la fase aguda/post-aguda, en la seva major part. No s'avaluen els efectes a llarg termini.

Títol, primer autor i any publicació	Període inclusió dels estudis	Disseny dels estudis inclosos	Objectiu de l'estudi	Núm estudis inclosos/ Participants	Conclusions	Risc de biaix (RO-BIS)	Limitacions
					Tanmateix, la COVID-19 pot provocar una disfunció espermatozòica testicular mitjançant reaccions immunes o inflamatòries i estaria relacionat amb la gravetat de la COVID-19.		
Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature, Khalili, MA, agost 2020	No es descriu	Estudis observacionals (la majoria transversals)	Determinar l'impacte de la COVID-19 en el sistema reproductor masculí i fertilitat.	24/no es descriuen	Tot i que hi ha dades limitades, s'ha identificat l'ARN viral en el semen d'homes infectats, amb algunes evidències de paràmetres seminals alterats.	Alt	Hi ha un únic estudi que ha descrit la detecció del ARN del virus al semen, però és un estudi amb moltes limitacions i no s'ha reproduït.
Could SARS-CoV-2 affect male fertility? Vishvkarma, R, maig 2020	Fins 11 maig 2020	Estudis observacionals (la majoria transversals) en humans i animals.	Determinar l'impacte de la COVID-19 en el sistema reproductor masculí i fertilitat.	12/ no es descriuen	És plausible que el SARS-CoV-2 pugui afectar múltiples òrgans reproductors, augmentant la possibilitat del seu	Alt	Hi ha un únic estudi que ha descrit la detecció del ARN del virus al semen, però és un estudi amb moltes

Títol, primer autor i any publicació	Període inclusió dels estudis	Disseny dels estudis inclosos	Objectiu de l'estudi	Núm estudis inclosos/ Participants	Conclusions	Risc de biaix (RO-BIS)	Limitacions
					efecte sobre la fertilitat.		limitacions i no s'ha reproduït. Les discussions i conclusions es basen en estudis amb altres virus i son hipòtesi no contrastades.
COVID-19 and male reproduction: Current research and unknown factors, Yao Y, 2021	Fins el 18 d'agost 2020	Estudis observacionals (la majoria transversals)	Resumir la recerca actual sobre els efectes de la COVID-19 en la reproducció masculina.	14/203 homes	Els estudis actuals suggereixen que el semen rarament es considera portador de material genètic SARS-CoV-2 durant el període d'infecció. En pacients que van morir per COVID-19, es van descriure danys a l'estructura testicular sense la presència de virus.	Baix	Els estudis es fan en la fase aguda/post-aguda, en la seva major part. No s'avaluen els efectes a llarg termini.
Effects of COVID-19 on male sex function and its	Fins agost 2020 (no s'especifica data)	Estudis observacionals (la majoria)	Descripció de l'expressió de	20/ no es descriu	No s'han publicat estudis que hagin	Alt	Els estudis es fan en la fase aguda/post-

Títol, primer autor i any publicació	Període inclusió dels estudis	Disseny dels estudis inclosos	Objectiu de l'estudi	Núm estudis inclosos/ Participants	Conclusions	Risc de biaix (RO-BIS)	Limitacions
potential sexual transmission. Rodriguez Bustos, H, 2020		transversals) i in vitro.	l'ACE2 en el semen i aparell reproductor i sexual masculí.		trobat proves del virus al testicle, el teixit de la pròstata o el semen. Per tant, el líquid seminal encara romandria lliure de presència viral en pacients amb COVID-19.		aguda en la seva major part. No s'avaluen els efectes a llarg termini.
Coronavirus disease and male fertility: a systematic review., Fathi M, 2021	No es descriu	Estudis observacionals (la majoria transversals)	Determinar la transmissió del SARS-CoV-2 a través del semen i complicacions reproductives posteriors a la infecció, que podria influir en la fertilitat en pacients joves amb COVID-19.	36/ no es descriu	S'ha informat de danys testiculars després de la infecció per SARSCoV-2, mentre que el dany clínic del virus és teòricament possible.	Alt	No es fa una revisió crítica dels estudis i els inclosos no mostren un seguiment a llarg termini.

Títol, primer autor i any publicació	Període inclusió dels estudis	Disseny dels estudis inclosos	Objectiu de l'estudi	Núm estudis inclosos/ Participants	Conclusions	Risc de biaix (RO-BIS)	Limitacions
The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review. Sengupta P, 2021	Fins el 7 de febrer del 2021	Estudis observacionals (la majoria transversals)	Proporcionar una actualització sobre els efectes de la COVID-19 en la salut reproductiva masculina, centrant-se en la presència d'ARN viral en el semen, la qualitat del semen, la histologia testicular, el dolor testicular i les hormones reproductives masculines.	25/no es descriu	Hi ha poques evidències de la presència d'ARN viral al semen, tot i que la COVID-19 sembla afectar els paràmetres seminals, induir orquitis i provocar hipogonadisme. Les anàlisis fetes en els casos de pacients morts suggereixen una greu alteració histològica de l'arquitectura testicular, probablement a causa d'una resposta inflamatòria sistèmica i local del tracte reproductor i danys induïts per l'estrès oxidatiu.	Alt	No es fa una revisió crítica dels estudis i els inclosos no mostren un seguiment a llarg termini.

## Referències

1. COVID-19: Clinical features - UpToDate [Internet]. [Consultat 15 set 2021]. Disponible a: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
2. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Dashboard [Internet]. Disponible a: <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeeee1b9125cd>
3. COVID-19: Clinical features - UpToDate [Internet]. [Consultat 23 set 2021]. Disponible a: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
4. José FG, González JGÁ, Molina JMC, Arnau LB, Iribarren IM, Jabaloyas JMM, et al. 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). *Rev Int Androl.* 2020 Jul-Sep;18(3):117-123. Disponible a: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2542-5196\(21\)00036-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2542-5196(21)00036-X)
5. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:225–34. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687950/>
6. Fathi M, Vakili K, Aliaghaei A, Nematollahi S, Peirouvi T, Shalizar-Jalali A. Coronavirus disease and male fertility: a systematic review. *Middle East Fertil Soc J.* 2021;26(1):26.
7. Vishvkarma R, Rajender S. Could SARS-CoV-2 affect male fertility? *Andrologia.* 2020 Oct;52(9):e13712.
8. Sengupta P, Leisegang K, Agarwal A. The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review. *Arab J Urol.* 2021;19(3):423–36.
9. Khalili MA, Leisegang K, Majzoub A, Finelli R, Panner Selvam MK, Henkel R, et al. Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature. *World J Mens Health.* 2020 Oct;38(4):506-20. Disponible a: <https://wjmh.org/DOIx.php?id=10.5534/wjmh.200134>
10. Rodriguez Bustos H, Bravo Maturana G, Cortés-Chau F, Defaur Torres J, Cortés-Pino F, Aguirre P, Arriaza Onel C. Effects of COVID-19 on male sex function and its potential sexual transmission. *Arch Ital Urol Androl.* 2021 Mar 18;93(1):48-52. Disponible a: <https://www.pagepressjournals.org/index.php/aiua/article/view/aiua.2021.1.48>
11. Yao Y, Yuan X, Wu L, Guo N, Yin L, Li Y. COVID-19 and male reproduction: Current research and unknown factors. *Andrology.* 2021 Jul;9(4):1027-37. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12970>
12. Dashko AA, Elagin V V, Kiseleva YY, Doroshenko DA, Adamyan L V, Vechorko VI. Impact of COVID-19 and other viral infections of male fertility (preliminary data).

2020;26(6). Disponible a:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/70392c19c1932ea5aa03e3ab7034e41df601d8e8>

- 13.** He Y, Wang J, Ren J, Zhao Y, Chen J, Chen X. Effect of COVID-19 on Male Reproductive System - A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 27;12:677701. Disponible a:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.677701/full>
- 14.** Tur-Kaspa I, Tur-Kaspa T, Hildebrand G, Cohen D. COVID-19 may affect male fertility but is not sexually transmitted: a systematic review. *F S Rev*. 2021 Apr;2(2):140-9. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7857030/>

Salut/  Agència de Qualitat i Avaluació  
Sanitàries de Catalunya