

Revisión sobre el COVID-19 y la andrología

Review on COVID-19 and andrology

Martina Solé, Omar Layús, Gastón Rey Valzacchi

Servicio de Urología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

RESUMEN

Introducción: A finales de 2019 en Wuhan (China), surgió un nuevo coronavirus altamente contagioso, denominado SARS-CoV-2 (síndrome agudo respiratorio severo). A medida que fue avanzando la pandemia, hemos empezado a conocer al virus que nos enfrentamos, pero en varios aspectos aún no se han podido sacar conclusiones determinantes.

Objetivos: Realizamos una revisión bibliográfica de lo que se sabe, hasta el momento, sobre la relación entre el Covid-19 y la Andrología. Nuestro objetivo es analizar la relación entre el covid-19 y el testículo, el semen y cómo influye en las hormonas sexuales masculinas.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en la base de datos de PubMed, sobre trabajos que abordan covid-19 y andrología durante el período de pandemia. Todos los trabajos presentan un tamaño muestral pequeño y con corto tiempo de seguimiento, por lo que es difícil sacar conclusiones al momento.

Conclusiones: No hay información contundente para afirmar que el virus se encuentra en el semen y que puede transmitirse por vía sexual. Por lo tanto, no está establecido el uso obligatorio de preservativo durante la pandemia. Al presente, no hay evidencia directa para confirmar que el COVID-19 causa lesión testicular, que conduce al hipogonadismo y a la esterilidad, pero no se debe ignorar el riesgo potencial.

Palabras clave: Andrología, Fertilidad masculina, covid-19.

ABSTRACT

Introduction: at the end of 2019 in Wuhan (China), a new highly contagious coronavirus emerged, called SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome). As the pandemic moved forward we have begun to get to know the virus that we are facing, but in several aspects it has not yet been possible to draw decisive conclusions. That is why we carried out a bibliographic review of what is known to date about the relationship between Covid-19 and Andrology.

Objectives: Our goal is to analyze the relationship between Covid-19 and the testicle, semen and how it influences male sex hormones.

Materials and methods: a comprehensive literature search was conducted in the PubMed database, on papers addressing Covid-19 and andrology during the pandemic period. All the studies show a small sample size and a short follow-up time, so it is difficult to draw conclusions at the moment.

Conclusions: there is no conclusive information to state that the virus is found in semen and can be transmitted sexually. Therefore, the mandatory use of condoms during the pandemic is not established. So far there is no evidence to confirm that COVID-19 causes testicular injury leading to hypogonadism and infertility, but the potential risk should not be ignored.

Key words: Andrology, Male fertility, covid-19

INTRODUCCIÓN

A finales de 2019 en Wuhan (China), surgió un nuevo coronavirus altamente contagioso, denominado SARS-CoV-2 (Síndrome agudo respiratorio severo).

Se declaró como pandemia, por la OMS, el 11 de marzo de 2020.^{1,2}

A medida que fue avanzando la pandemia, hemos empezado a conocer al virus que nos enfrentamos, pero en varios aspectos aún no se han podido sacar conclusiones determinantes. Es por ello que realizamos una revisión bibliográfica de lo que se sabe hasta el momento sobre la relación entre el covid-19 y la andrología.

Nuestro objetivo es analizar la relación entre:

- Covid-19 y el testículo.
- Covid-19 y el semen.
- Covid-19 y hormonas sexuales masculinas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en la base de datos de PubMed sobre trabajos que abordan covid-19 y andrología durante el período de pandemia.

Un revisor realizó una selección de los títulos y los resúmenes, basados en los objetivos de esta revisión. El mismo investigador revisó, de forma independiente, la versión de texto completo de los artículos para confirmar su elegibilidad para la inclusión.

RESULTADOS

Covid-19 y su relación con el testículo

El angiotensinógeno es una glicoproteína sintetizada principalmente por el hígado que, por medio de la renina, se convierte en angiotensina I. Luego, por medio de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina), se transforma en angiotensina II, que según a qué receptor se una va a cumplir determinada función. Por ejemplo, cuando se une al receptor 1, cumple la función más conocida de la angiotensina II, que es la de vasoconstricción; además, estimula la liberación de aldosterona para la reabsorción de agua y sodio, y así elevar la presión arterial. La enzima que

a nosotros nos importa esta vez es la ECA2 (Enzima Convertidora de Angiotensina II), que su principal función es convertir la angiotensina II en angiotensina 1-7 para regular negativamente el SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona) para lograr un equilibrio, ya que la angiotensina 1-7 genera, principalmente, vasodilatación.³

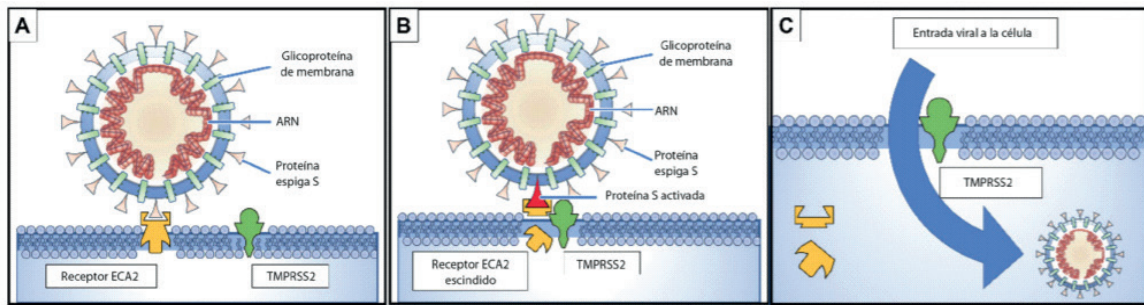
La ECA2 se encuentra en la membrana plasmática, principalmente en los pulmones, corazón, intestino, riñones, testículos, entre otros. Se coexpresa junto a la serina proteasa transmembrana 2. Ambas permiten la entrada del covid-19 al interior de la célula por el siguiente mecanismo: la proteína S (Spike) del covid-19 se une a la ECA2, que la utiliza de receptor. Una vez unida, la proteasa transmembrana modifica esa unión de una manera que permite la fusión entre la membrana viral y la membrana celular del individuo. De esta forma, el virus puede ingresar a la célula humana. Este es el mecanismo planteado por el cual se cree que el virus puede ingresar al testículo.²

⁴SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. José Eduardo Oliva Marín. Abril de 2020

En el trabajo publicado por Kharbach Youssef y Khallouk Abdelhak, se comenta que hay alrededor de 27 virus con capacidad de ingresar al testículo y alterar su función. Entre los más conocidos están el zika, el paramixovirus (el virus que provoca paperas), el HIV y el SARS-CoV-1. El SARS-CoV-2, o sea el actual coronavirus, tiene una estructura 85% idéntica al SARS-CoV-1, por lo cual se cree que puede ingresar al testículo con el mismo mecanismo que utiliza el SARS-CoV-1. Sin embargo, el covid-19 tiene entre 10 a 20 veces más afinidad por el ECA2 que utiliza como receptor celular.

Los dos mecanismos de daño testicular que este trabajo plantea son:

- La temperatura alta persistente: puede generar un daño en la barrera hematotesticular y, como consecuencia, dañar la función testicular, tanto la producción de testosterona por las células de Leydig como la espermatogénesis.
- Daño testicular producido por orquitis autoinmune, secundaria a la reacción generada por el virus.^{5,6}



Otro trabajo de Yang, M y colaboradores, utilizaron microscopía electrónica, inmunohistoquímica y RT-PCR para detectar COVID-19 en el tejido testicular de 12 pacientes *postmortem*. La media de edad fue de 65 años. Se observó que dos pacientes tenían daños leves de las células de Sertoli; 5 pacientes, daño moderado; y 4, graves. Con respecto a las células de Leydig, se vio que los pacientes que padecían covid-19 tenían una cantidad significativamente menor que en el grupo control (pacientes que se habían realizado una orquiectomía por diferentes causas). Por PCR se detectó virus solamente en 1 de los 12 pacientes. Con respecto a esto, dijeron que era un paciente con gran carga viral, que en el testículo tenía pocos túbulos seminíferos y mucho tejido fibrovascular, por lo que piensan que la PCR positiva fue tomada de sangre y no de tejido testicular. Por último, evaluaron 3 de estos 12 pacientes con microscopía electrónica y no hallaron partículas virales. La espermatogénesis, en todos los casos, estaba dentro del rango normal.⁷

La publicación de Chuan Huang y colaboradores ratifica la teoría que la entrada del virus al testículo es mediante la unión del covid-19 a la ECA2 y la serina proteasa transmembrana 2, la cual permite la fusión de membranas que también se expresan en las espermatogonias y en las cel de Leydig. Por lo tanto, pueden alterar su función secretora y la fertilidad.⁸

Luego, la carta al editor de Anis Abobaker y Ali Ahmed Raba recuerda un trabajo del año 2002, donde estudiaron los testículos de 6 personas fallecidas por SARS-CoV-1. En las 6 encontraron orquitis, pero no hallaron virus, por lo que hace pensar que el daño es secundario a la respuesta inmunológica e inflamatoria, y no por daño directo sobre el tejido testicular. Esta teoría sobre el SARS-CoV-1 es apli-

cable al actual coronavirus, ya que dijimos, anteriormente, que tienen una estructura idéntica en el 85% con el SARS-CoV-1.

Por último, con respecto a la relación del covid-19 y el testículo, vemos la opinión de la Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva, de la mano de Ferran García, J. y colaboradores, que siguen con la misma línea hasta ahora planteada, donde creen que la respuesta autoinmune e inflamatoria generada por el virus altera la barrera hematotesticular, dando lugar a una orquitis que puede dañar el tejido testicular. Ellos recomiendan a todo paciente que vaya a criopreservar espermatozoides, ya sea para tratamiento de fertilización asistida o por tratamiento oncológico, y que le realicen PCR a las muestras de semen. En caso de detectar virus, sugieren esperar para repetir el procedimiento hasta una vez finalizada la pandemia.⁹ Esto en la práctica diaria no se realiza, ya que no hay evidencia clara que justifique esta práctica.

Covid-19 y el semen

Como datos positivos que relacionan al Covid-19 con el semen, encontramos:

Un estudio chino encabezado por Diangeng Li evaluó el semen de 38 pacientes para identificar la presencia o no de covid-19. 15 pacientes estaban en etapa aguda de la infección (no aclara si estaban hospitalizados). Se encontró, en 4 muestras de las 15 obtenidas, presencia de covid-19. Luego, de 23 pacientes recuperados de la infección se encontró covid-19 en dos de esas muestras. Por lo tanto, plantean que esto se debe a una imperfección de la barrera hematotesticular secundaria a la inflamación generada por dicho virus.¹⁰ Este trabajo fue muy criticado, ya que es de los pocos que nombran presencia

del virus en semen. No especifica si la muestra de semen fue tomada por masturbación o electroestimulación; tampoco dice con qué técnica se estudió el semen para identificar al covid-19. Se interpreta que el frasco estéril de recolección de la muestra podría estar contaminado por Gotitas de Flügge de los pacientes infectados mientras tomaban la muestra de semen. Por lo tanto, este trabajo no es una fuente confiable.^{11,12}

Un estudio retrospectivo de Shufa Zheng y col. Estudió muestras respiratorias, de materia fecal, suero y orina de 98 pacientes, donde la media de edad fue de 55 años. 22 de ellos tenían enfermedad leve y 74 pacientes, enfermedad grave. Observaron presencia de covid-19 en el 100% de las muestras respiratorias, 59% en materia fecal, 41% en suero y solo 1.04% en orina, ya que solo se detectó virus positivo en un solo paciente con enfermedad crítica en el día 10 de la infección.¹³ Esto hace creer que también es una muestra contaminada.

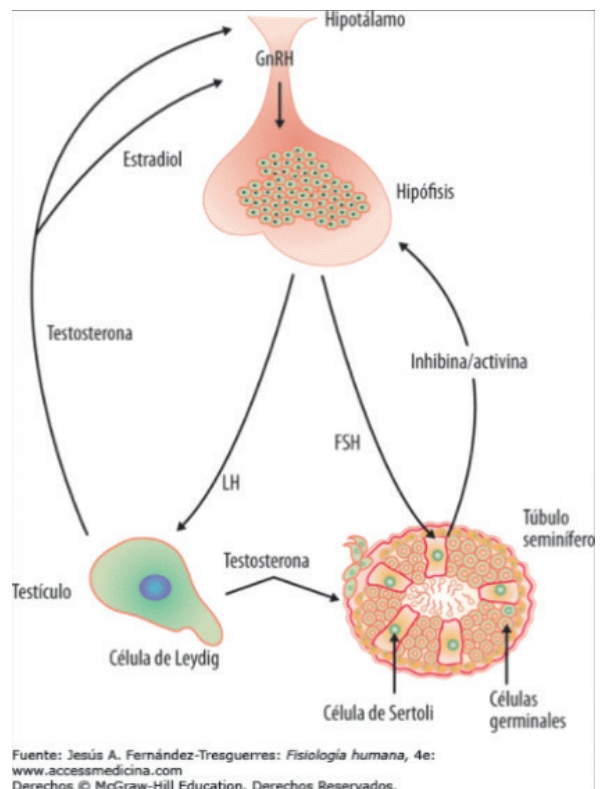
Por otro lado, como datos negativos para la relación covid-19 y semen, vemos este estudio de Yajun Ruan publicado en la revista *Andrology*, el estudio con mayor tamaño muestral. Evaluaron la presencia de covid-19 en muestras de orina, secreción prostática y semen de pacientes ya recuperados; todas fueron muestras analizadas por PCR. También evaluaron la calidad del semen y los niveles de hormonas. En total eran 74 pacientes con un rango etario de 20 a 50 años. Fueron divididos, según la gravedad de la enfermedad, en leve, moderado, severo y críticos. También se dividieron, según el tiempo de recuperación, en menos de 90 días y más de 90 días. En los resultados, se observaron que todas las muestras de orina, secreción prostática y semen fueron negativas para covid-19. Con respecto a la calidad del semen, se detectó que en los pacientes que tuvieron Covid-19 hubo una disminución significativa de la concentración de espermatozoides total y por ml, al igual que la movilidad total, en comparación con el grupo control. Más allá de esto, los resultados de los pacientes que tuvieron covid-19 están dentro del rango normal que se espera para un espermograma. Por otro lado, habían dividido a los pacientes en los que se recuperaban en menos de 90 días y los que

tardaron más de 90 días. Se observó una disminución estadísticamente significativa de la concentración total de espermatozoides en el grupo que tardó más de 90 días en recuperarse, en comparación con los que tardaron menos.

El perfil hormonal de estos pacientes, fue totalmente normal. Como conclusión, resuelven que no hay afectación urogenital directa en los pacientes en recuperación analizados. No se encontró ARN viral en las muestras estudiadas. A su vez, la calidad del semen disminuyó levemente, mientras que los perfiles hormonales se mantuvieron normales.¹⁴

Un trabajo publicado en la revista *Fertility and Sterility*, liderado por Feng Pan, evaluaron muestras de semen de 34 pacientes recuperados de covid-19 que tuvieron síntomas leves a moderados. 6 de estos pacientes, presentaron malestar testicular, sugestivo de orquitis viral en el momento de la infección.

No se detectó covid-19 en ninguna muestra de semen después de una mediana de 31 días entre la confirmación de la infección hasta la toma de la muestra.¹⁵



Por último, una carta al editor publicada en la revista *Biology of Reproduction*, comenta una publicación que evaluaron el semen de 12 pacientes recuperados de covid-19. En ninguna muestra se detectó Covid-19. También evaluaron los testículos de un paciente de 67 años fallecido por Covid-19 y no encontraron virus por PCR.¹⁶

Covid-19 y hormonas sexuales masculinas

Un trabajo encabezado por Yajun Ruan habla de la relación de las hormonas sexuales y los pacientes infectados por covid-19. La media de edad de los pacientes fue de 60 años. Midieron hormonas sexuales en 39 pacientes internados por COVID-19 y las compararon con 22 internados por otras patologías. Todas las muestras fueron tomadas por la mañana junto al laboratorio de rutina. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en comparación.

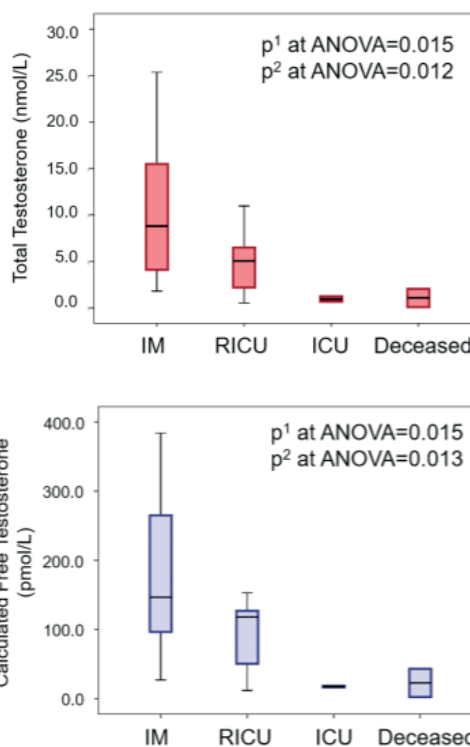
También los dividieron según la severidad de la infección. A los leves y moderados los pusieron en el mismo grupo llamado “Moderado”, el cual representaba a 20 pacientes. Bajo el título de “Severo” estaban los que tenían enfermedad severa y crítica, que eran un total de 19 pacientes. Observamos que no hay ninguna diferencia estadísticamente significativa en el valor de testosterona, FSH (hormona folículoestimulante), LH (hormona luteinizante), prolactina, estradiol y relación testosterona/LH entre el grupo con enfermedad severa y los que tienen enfermedad moderada.

A estos mismos pacientes los dividieron según el tiempo de infección. Si tenían covid-19 por más de 50 días, estaban en el grupo de “Positivos por largo tiempo”; si la infección duró menos de 50 días, estaban en el grupo de “Normales” (se consideró desde que comenzaron los síntomas hasta que el hisopado nasofaríngeo fue negativo por PCR). Solo se observó resultado significativo en los pacientes de infección por largo tiempo, tenían menor nivel de estradiol.

Concluyen que los hombres infectados por Covid-19: la mayoría de las hormonas sexuales permanecen dentro de los rangos de referencia. Y no se observaron asociaciones significativas entre los niveles de testosterona y la duración o gravedad de la

enfermedad. Un dato importante a destacar es que, en este trabajo, a dos pacientes a quienes también les midieron las hormonas no los incluyeron en el estudio porque finalmente fallecieron, pero observaron niveles de testosterona bajos: 0,51 y 0,45 ng/ml respectivamente.¹⁷

Para finalizar con la revisión, en el trabajo de Rastrelli, G., realizado en la ciudad de Lombardía, se midió testosterona total y libre, LH y globulina fijadora de hormonas sexuales en 31 pacientes internados por covid-19. Los dividieron en 4 grupos según su gravedad: los que estaban internados en sala general, los que fueron a terapia intermedia, los que necesitaron UTI (unidad de terapia intensiva), que estaban todos con asistencia respiratoria mecánica; y los que fallecieron.¹⁸Ellos graficaron, que tanto la testosterona total como la libre, descienden a medida que se agrava la enfermedad.



También observaron que la testosterona total y libre desciende sus valores de manera significativa a medida que la infección por covid-19 empeora.¹⁸

	Rango de referencia	Sala n= 21	UTIM n=6	UTI/ fallecidos n=4	p
Testosterona total (nmol/L)	8.6-29	8.8 (4.1-16.2)	5.0 (1.8-7.6)	1.0 (0.2-1.9)	0.005
Testosterona libre cal. (pmol/L)	<225	146.5 (93.8-287.0)	118.0 (40.8-133.5)	17.5 (5.8-37.0)	0.006
SHBG (nmol/L)	18.3-54.1	35.6 (22.0-59.0)	24.0 (19.6-37.4)	21.3 (12.2-39.6)	0.159
LH (U/L)	1.7-8.6	6.6 (4.6-9.6)	16.3 (7.9-20.3)	11.2 (9.0-19.3)	0.043

Concluyen que observaron disminución estadísticamente significativa de testosterona total y libre en pacientes con enfermedad más grave y que la testosterona total y libre, pueden ayudar a predecir el riesgo de infección mortal por COVID-19.¹⁸

CONCLUSIÓN

Todos los trabajos presentan un tamaño muestral pequeño y corto tiempo de seguimiento, por lo que es difícil sacar conclusiones al momento.

No hay información contundente para afirmar que el virus se encuentra en semen y puede transmitirse por vía sexual. Por lo tanto, no está establecido el uso obligatorio de preservativo durante la pandemia.

Al presente, no hay evidencia directa para confirmar que el COVID-19 causa lesión testicular que conduzca al hipogonadismo y a la esterilidad, pero no se debe ignorar el riesgo potencial.

BIBLIOGRAFÍA:

1. OPS. Brote de enfermedad por coronavirus[inter-net].2019[Citado 2021] Disponible en: https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQIA0-6ABhD-MARIsAFVdQy-_pLirXeUIDRMrQgT8YX-vqM4sB-XcjXR0NjL0rk1vnjrwbsljEeZ-MaAkUhEALw_wcBHYPERLINK
2. Dutta, S. Sengupta, P.SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. [Citado 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7351544/>
3. Soler, M. J., Lloveras, J. Batlle, D. [Angiotensin converting enzyme 2 and its emerging role in the regulation of the renin angiotensin system]. *Med Clin (Barc)* 2008 Jul 12;131(6):230-6. doi: 10.1157/13124619.
4. Marin, J. E. O. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud* vol. 3 (2020). Doi: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>
5. Kharbach Y. Male genital damage in COVID-19 patients: Are available data relevant? (2020) *Asian J Urol* 2021 Jul;8(3):324-326. doi: 10.1016/j.ajur.2020.06.005.
6. Sheikhzadeh Hesari, F., Hosseinzadeh, S. S. Asl Monadi. Sardroud, M. A. Review of COVID-19 and male genital tract. *Andrologia*. 2020 Nov 24: e13914.
7. Ming Y. Shuo C. BoHuanga]. MinZhonga H. [et al] Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *The Lancet discovery science* vol. 25, 100473, 2020. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100473>.
8. Huang, C. Coronavirus: A possible cause of reduced male fertility. *Andrology*. 80-87 (2020.)
9. Abobaker, A., Raba, A.A. Does COVID-19 affect male fertility?. *World J Urol* 39, 975-976 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03208-w>
10. Li, D., Jin, M., Bao, P., Zhao, W. Zhang, S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019 *JAMA Netw. e208292* (2020).
11. Paoli, D. SARS-CoV-2 presence in seminal fluid: Myth or reality. 23-26 (2021).
12. Massarotti, C. SARS-CoV-2 in the semen: Where does it come from? 39-41(2021).
13. Zheng, S. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. 1443 (2020).
14. Ruan, Y. No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation. *Andrology* 9 (1): 99-106 (2021).
15. Pan, F. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. 1135-1139 (2020).
16. Song, C. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients *Biol. Reprod* 4-6 (2020).
17. Xu, H. Effects of SARS-CoV-2 infection on male sex-related hormones in recovering patients. *Andrology* 107-114 (2021).
18. Rastrelli, G. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology* 88-98 (2021).