

Actualización sobre COVID-19 e Histofisiología del Sistema Reprodutor Masculino

Update on COVID-19 and Histophysiology of the Male Reproductive System

Javier Gutiérrez-Martín¹; Laura Robles-Gómez¹; Paula Sáez-Espinosa¹ & María José Gómez-Torres^{1,2}

GUTIÉRREZ-MARTÍN, J.; ROBLES-GÓMEZ, L.; SÁEZ-ESPINOSA, P. & GÓMEZ-TORRES, M. J. Actualización sobre COVID-19 e histofisiología del sistema reproductor masculino. *Int. J. Morphol.*, 40(2):474-479, 2022.

RESUMEN: La reciente pandemia de la COVID-19 ha sacudido a la sociedad teniendo una importante repercusión en el campo de la salud y de la investigación. Dada su relevancia, se han llevado a cabo estudios sobre los efectos del SARS-CoV-2 en la fisiología humana. En concreto, sobre la posible presencia y transmisión del virus a través del sistema reproductor masculino y su posible efecto en el éxito reproductivo. Conocer si la presencia del virus altera los órganos responsables del desarrollo y maduración de las células de la serie espermatogénica podría revelarnos su implicación en la calidad seminal. Por ello, nos planteamos esta revisión, con el fin de analizar las principales evidencias científicas sobre los efectos del SARS-CoV-2 en la histofisiología del sistema reproductor masculino y sobre la capacidad fecundante de los espermatozoides.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; Espermatozoides humanos; Esterilidad masculina; Fragmentación del ADN; Semen.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 fueron notificados numerosos casos de neumonía grave en la ciudad de Wuhan, China. Posteriormente, se reveló que dichos casos habían sido provocados por el virus nombrado como SARS-CoV-2 (del inglés, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) (Wu & McGoogan, 2020). Las glucoproteínas presentes en la envoltura que rodea el material genético son denominadas proteínas Spike (S) y constituyen la vía de entrada del virus a las células del huésped. Dichas glucoproteínas pueden ser detectadas mediante la técnica RT-PCR (del inglés, Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction). Los síntomas de la enfermedad van desde fiebre, tos, congestión nasal o disnea, hasta poder evolucionar en una neumonía atípica, requiriendo hospitalización. Dada la elevada transmisibilidad de la enfermedad a partir de aerosoles por contacto directo entre personas, la COVID se ha expandido a lo largo de los países siendo declarada en marzo de 2020 como una pandemia global por la Organización Mundial de la Salud (2020).

Principalmente, este virus afecta al aparato respiratorio, pero numerosos estudios señalan que la entrada del virus en las células del huésped reside en la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), puesto que actúa

como receptor de la proteína S del SARS-CoV-2, que junto a la serin proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) actúa como receptor activador (Lin *et al.*, 2020). La presencia de ECA2 en diferentes tejidos del organismo supone la vía de entrada del virus en diferentes fluidos que podrían suponer otras vías de transmisión aparte del contacto directo por el aire. La presencia del SARS-CoV-2 en el líquido seminal podría plantear una posible transmisión sexual, ya que las células intersticiales (células de Leydig - CL)), las células sustentaculares (células de Sertoli - CS) y las espermatogonias expresan ECA2. Esto supone una posible vía de entrada del virus en el testículo, alterando la espermatogénesis y suponiendo una reducción de la fertilidad masculina (Segars *et al.*, 2020).

La espermatogénesis es el proceso por el cual se forman los espermatozoides, iniciándose en la pubertad y continuando a lo largo de toda la vida del individuo. Dicho proceso tiene lugar en las paredes del túbulo seminífero, donde se encuentran las CS, formando la barrera hemato-testicular, y las células de la serie espermatogénica, constituyendo todos estos componentes celulares el epitelio seminífero. Adyacentes a los túbulos seminíferos se hallan las CL agrupadas

¹ Departamento de Biotecnología, Facultad de Ciencias, Universidad de Alicante, Alicante, España.

² Cátedra Human Fertility, Universidad de Alicante, Alicante, España.

das en clusters. Éstas llevan a cabo la síntesis de testosterona, necesaria para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y el mantenimiento del epitelio seminífero (Zhou *et al.*, 2019). En general, la espermatogénesis consta de tres fases cuya duración es de 74 días, repitiéndose de manera cíclica. En primer lugar, la fase espermatogónica, caracterizada por una serie de divisiones mitóticas por parte de las espermatogonias para dar lugar a los espermátocitos primarios diploides. A continuación, durante la fase espermatocítica, los espermátocitos primarios atraviesan la barrera hemato-testicular para sufrir una primera división meiótica, dando lugar a los espermátocitos secundarios. Estos últimos, tras tener lugar una segunda división meiótica, forman cuatro espermátides haploides. Finalmente, durante la espermiogénesis, las espermátides sufren una serie de modificaciones hasta dar lugar a los espermatozoides maduros (Sharma *et al.*, 2019).

En base a lo expuesto anteriormente, en esta revisión nos planteamos realizar un análisis de los principales trabajos científicos que hayan estudiado el posible impacto del SARS-CoV-2 en la histofisiología del sistema reproductor masculino, así como en la calidad espermática.

MATERIAL Y MÉTODO

La búsqueda bibliográfica se realizó mediante el uso de combinaciones de palabras clave junto con operadores booleanos (COVID-19 and DNA fragmentation; COVID-19 and human sperm; COVID-19 and male infertility; COVID-19 and semen;), en tres bases de datos diferentes: Scopus, Web of Science (WOS) y Pubmed. La selección de las publicaciones se llevó a cabo de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión:

1. Artículos publicados en un periodo de tiempo comprendido entre el inicio de la pandemia y la fecha en la que se realiza dicha revisión (diciembre 2019-abril 2021).
2. Artículos originales (Journal Articles) y revisiones (Reviews).
3. Estudios publicados en inglés.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 78.333 publicaciones durante la búsqueda inicial. Este número disminuyó hasta 89 tras aplicar los criterios de inclusión. De estas 89 publicaciones, 34 (38,2 %) eran artículos originales y 55 (61,8 %) revisiones. Donde la mayoría de estas publicaciones se en-

cuentran en WOS (86), seguido de Scopus (63) y Pubmed (48). A continuación, se exponen los principales aspectos evidenciados en estos artículos revisados, desarrollados en las diferentes secciones.

Alteraciones hormonales y de la calidad espermática. Las hormonas sexuales esteroideas pueden ser utilizadas para evaluar el estado de la gónada masculina. Ma *et al.* (2021) evaluaron el nivel sérico de hormonas sexuales masculinas en 81 pacientes infectados por SARS-CoV-2 en edad reproductiva siguiendo este principio, comparándolos con 100 pacientes sanos en edad reproductiva. Observaron que la hormona luteinizante (LH) aumentó significativamente, pero la proporción de testosterona (T) hormona luteinizante (T/LH) y la proporción hormona folículo estimulante (FSH) hormona luteinizante (FSH/LH) presentaban bajos niveles en aquellos pacientes con COVID-19. Además, declararon que los niveles séricos de LH y el descenso de T/LH podían ser debido a una disfunción testicular, al ser dañadas las CL. Este estudio ofrece la primera evidencia de la influencia del SARS-CoV-2 sobre los niveles de hormonas sexuales (Ma *et al.*).

En otro de los estudios realizados, Xu *et al.* (2021) seleccionaron 39 hombres positivos en COVID-19, clasificados según la duración de la desaparición de la carga viral. Los niveles de T se encontraban dentro de los límites fisiológicos pero los niveles de estradiol estaban por encima de los valores normales. En particular, en aquellos pacientes en los cuales la duración de la desaparición de la carga viral era menor de 50 días. Por ello, asociaron este fenómeno al daño celular causado por el virus, a una respuesta inflamatoria elevada o bien, al uso de fármacos como corticosteroides (Xu *et al.*, 2021).

Respecto a la calidad espermática, Holtmann *et al.* (2020) seleccionaron a 34 varones clasificados en tres grupos: aquellos que habían dado positivo en la detección de carga viral por RT-PCR y se encontraban en la fase aguda de la enfermedad, aquellos que habían superado los síntomas y estaban en fase de recuperación y, a modo de control, hombres con RT-PCR negativa. De todos ellos se tomaron muestras de semen, en las cuales no fue posible detectar la presencia de SARS-CoV-2. Sin embargo, en aquellos casos de pacientes que mostraban síntomas moderados se detectaron alteraciones de la calidad espermática (concentración, número total de espermatozoides por eyaculado, número total de motilidad progresiva, número total de motilidad completa, etc) (Holtmann *et al.*).

Efectos patológicos en testículo y epidídimo. Desde el punto de vista histológico, es posible analizar los efectos provocados por el SARS-CoV-2 en el tejido testicular y epididimario mediante biopsias. Por otra parte, a partir del

estudio de la expresión de la ECA2, es posible determinar si el testículo podría presentar un elevado riesgo de infección por el virus. De esta forma, se ha conseguido demostrar que dicho receptor se encuentra ampliamente distribuido en las células de la serie espermatogénica, las CS y las CL (Shen *et al.*, 2020). Mientras tanto, Pan *et al.* (2020) revelaron que sólo cuatro de las 6.490 células testiculares estudiadas presentaban los genes responsables para la síntesis de ECA2 y TMRSS2. Por lo tanto, serían necesarias futuras investigaciones para esclarecer la posible correlación entre la expresión de ECA2 y la infección vírica, puesto que también es necesaria la presencia de TMRSS2 (Pan *et al.*).

Para determinar los efectos patológicos, Yang *et al.* (2020) examinaron mediante microscopía óptica (MO) y técnicas inmunohistoquímicas a través de marcadores linfocíticos e histiocíticos, el tejido testicular de 12 pacientes fallecidos por COVID-19. Al analizar las imágenes de los cortes histológicos observaron que las CS mostraban hinchazón, vacuolización y rarefacción citoplasmática, además de desprendimiento de la membrana basal y pérdida del lumen de la masa celular intratubular. A diferencia de las muestras control, el número de CL era significativamente menor. Adicionalmente, en el espacio intersticial se detectaron edemas e infiltrados inflamatorios leves compuesto por linfocitos T e histiocitos. Este trabajo proporciona un mejor entendimiento de los efectos del virus sobre el tejido testicular a nivel histológico (Yang *et al.*).

Li *et al.*, revelaron mediante técnicas de inmunohistoquímica alteraciones del tejido del túbulo seminífero y epidídimo que podrían haber sido provocadas por la infección vírica. Examinaron tejido testicular y epididimario de seis pacientes fallecidos por COVID-19. Al analizar los cortes histológicos observaron edema en la parte intersticial, congestión, infiltración de eritrocitos en testículos, y en epidídimo. También, se pudo observar un estrechamiento de los túbulos seminíferos y un mayor número de células apoptóticas en pacientes con COVID-19 en comparación con los casos control. Además, fueron detectados linfocitos T y macrófagos en las células intersticiales del tejido testicular, junto a un incremento de Inmunoglobulina G en el interior de los túbulos seminíferos en pacientes con COVID-19. Por otro lado, seleccionaron a 23 pacientes que se encontraban en fase de recuperación de la enfermedad de un rango de edad similar al de los pacientes fallecidos. A continuación, se llevó a cabo un análisis de los parámetros seminales de los mismos, mostrando 9 de ellos (39,1 %) oligozoospermia y los 14 restantes (60,9 %) presentaban una concentración elevada de leucocitos en el semen. Comparándolo con sujetos control, mostraban una menor concentración espermática y un incremento de factores inmunológicos IL-6 (interleucina-6), TNF- α (factor de

necrosis tumoral α) y MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos-1) (Li *et al.*, 2020a).

Por otro lado, la evaluación del patrón de expresión de la ECA2 en células del epitelio testicular se realizó en un estudio mediante técnicas de inmunofluorescencia. Achua *et al.* (2020) obtuvieron secciones de tejido testicular de seis pacientes fallecidos por COVID-19 y tres pacientes cuyo fallecimiento fue debido a otras causas, a modo de sujetos control. La aplicación de inmunofluorescencia mostró cierta correlación entre una baja expresión de ECA2 en pacientes cuya espermatogénesis era normal, y una elevada expresión de esta en aquellos casos de pacientes cuya espermatogénesis se encontraba alterada (daños en las CS, hipospermia, arresto de la maduración temprana, etc). La relevancia del artículo recayó en la detección, mediante microscopía electrónica de transmisión (MET), de partículas víricas, concretamente de proteínas Spike, en el tejido testicular de uno de los pacientes fallecidos por COVID-19 y de un paciente vivo diagnosticado con COVID-19 (Achua *et al.*).

Presencia del SARS-CoV-2 en muestras seminales. La posible presencia de partículas víricas en el semen humano ha causado una gran preocupación en la comunidad científica, en cuanto al riesgo de transmisión sexual, y el peligro que podría suponer al realizar técnicas de reproducción asistida. Este tema se continúa investigando actualmente y existe bastante controversia entorno al mismo. Song *et al.* (2020) publicaron el primer estudio relacionado con la detección del virus en el semen humano. Se obtuvieron muestras de 13 pacientes de entre 22 y 38 años. En ninguna de las muestras seminales analizadas mediante RT-PCR se encontró ARN viral pese a que los pacientes siguieran siendo positivos en COVID-19 durante el periodo de estudio. Se afirmó que no había sido posible la detección del mismo en la fase aguda, así como durante la fase de recuperación de la enfermedad (Song *et al.*).

Posteriormente, un grupo de investigación italiano (Paoli *et al.*, 2020), en un varón voluntario de 31 años que había dado positivo en COVID-19 analizó muestras de semen y orina 8 días más tarde de ser diagnosticado. Con el objetivo de detectar los genes virales S, los cuales codifican para las glicoproteínas Spike y E codifican para la glicoproteína de envoltura pequeña se utilizaron técnicas de RT-PCR a tiempo real. Sin embargo, no fue posible detectar la presencia del virus. Desconociéndose si este hecho era debido a la recuperación del paciente o bien, el virus en ningún momento estuvo presente en dichos fluidos (Paoli *et al.*).

Resulta de vital relevancia destacar los resultados obtenidos por Li *et al.*, debido a la detección vírica en seis muestras seminales de 38 pacientes estudiados diagnóstica-

dos con COVID-19. De esas 6 muestras positivas, 4 correspondían a pacientes que se encontraban en la fase aguda de la enfermedad y 2 a pacientes en fase de recuperación (Li *et al.*, 2020b).

Más tarde, fue publicado un estudio realizado por Pan *et al.*, donde muestras de semen fueron obtenidas de 34 varones adultos, diagnosticados con COVID-19. En el momento de la extracción de la muestra éstos se encontraban en fase de recuperación de la enfermedad (aproximadamente 31 días después de ser diagnosticados). Al llevar a cabo la detección de genes virales en el semen mediante RT-PCR, no se obtuvieron evidencias de la presencia del virus en el mismo. No obstante, 6 de los pacientes mostraron molestias escrotales relacionadas con la orquitis viral (Pan *et al.*). A diferencia de este último, en el estudio de Holtmann *et al.* los 34 pacientes fueron clasificados en tres grupos: aquellos recuperados de la enfermedad que habían dejado de presentar síntomas en un intervalo de 8-54 días, pacientes en fase aguda de la enfermedad y pacientes no diagnosticados con la enfermedad como sujetos control. Como resultado, en ninguna de las muestras seminales se pudo detectar carga viral mediante RT-PCR.

Respuesta Autoinmune. La barrera hemato-testicular formada por las CS supone una defensa de los gametos frente a respuestas autoinmunes. Puesto que la síntesis de las células de la serie espermática se produce de forma continua desde la

pubertad, y éstas de no ser por dicha barrera podrían ser reconocidas por el organismo como agentes extraños y por tanto ser atacadas. Se ha demostrado que la entrada de agentes patógenos, como virus, al organismo desencadena una producción elevada de citoquinas inflamatorias que pueden llegar a provocar respuestas autoinmunes y la infiltración de leucocitos en el foco de inflamación, que finalmente afectarían al tejido diana. Estos efectos podrían alterar el proceso de espermatogénesis (Xu *et al.*, 2006). En humanos diagnosticados con COVID-19 se ha notificado un aumento de IL-6 y su receptor, presente en células testiculares, este hecho podría justificar aquellos casos en los que pacientes con COVID-19 manifestaban orquitis (Shen *et al.*).

Aquellos casos en los que el estado de la barrera hemato-testicular es defectuoso, se pueden formar anticuerpos anti-espermatozoides (ASA). Éstos se encuentran estrechamente relacionados con casos de esterilidad masculina al provocar alteraciones en la motilidad y concentración espermática (Cui *et al.*, 2015). Puesto que las CS expresan ECA2, el virus al penetrar por esta vía desencadena una respuesta autoinmune, que provoca la síntesis de ASA, alterando finalmente la espermatogénesis (Archana *et al.*, 2019). También, los casos de orquitis provocan un aumento de la síntesis de ASA como consecuencia de dicha inflamación (Xu *et al.*, 2006).

Asimismo, la túnica vaginal mantiene la temperatura de los testículos entre dos y tres grados por debajo de la corporal. Cuando tiene lugar la infección por SARS-CoV-2 uno de los síntomas más frecuentes es la fiebre, provocando un aumento de la temperatura que puede afectar a la correcta formación de las células germinales (Xu *et al.*, 2006). Por otra parte, cabe destacar la cascada de mecanismos autoinmunes que tienen lugar como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2, resultando en una posible esterilidad inmunológica (Fig. 1).

Fragmentación del material genético de los espermatozoides. Algunos casos de esterilidad masculina son causados por anomalías morfológicas o parámetros seminales que pueden ser estudiados mediante el examen macroscópico y microscópico del seminograma convencional. No obstante, algunos casos pueden ser debidos a alteraciones del material genético del espermatozoide. El

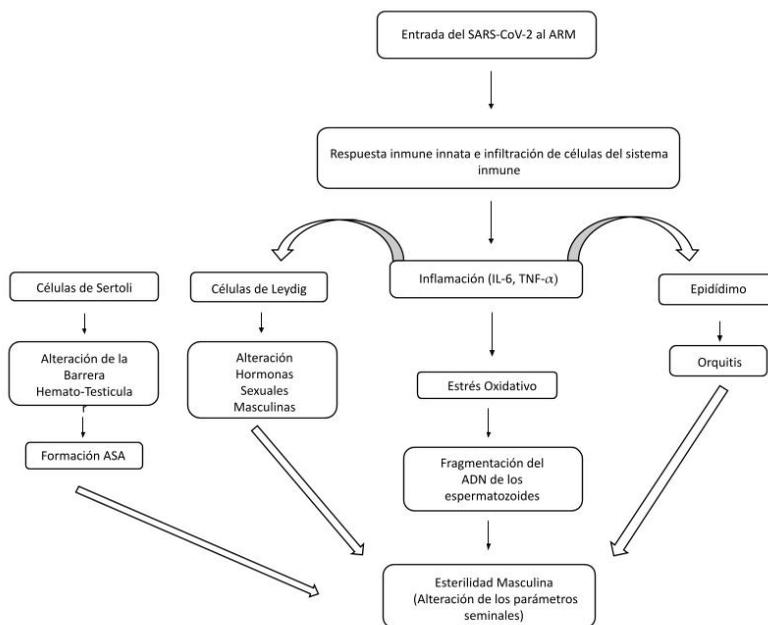


Fig. 1. Representación esquemática de los efectos del SARS-CoV-2 sobre el aparato reproductor masculino. ARM: aparato reproductor masculino; IL-6: interleucina-6; TNF-a: factor de necrosis tumoral a; ASA: anticuerpos anti-espermatozoides.

estudio de la fragmentación del ADN espermático supone un análisis que garantiza el correcto estado del material genético de los gametos y, por tanto, el potencial éxito reproductivo. Estas técnicas basadas en el índice de fragmentación del ADN han ido ganando relevancia como una herramienta en el diagnóstico de la esterilidad masculina (Santi *et al.*, 2018). A su vez, existen diferentes factores que pueden causar la fragmentación del ADN celular y suponer un riesgo para la fecundación. Entre ellos, destacan la apoptosis y una concentración elevada de especies reactivas de oxígeno (ROS), como consecuencia de una temperatura testicular elevada, fármaco o infecciones (Cissen *et al.*, 2016). Además, varios estudios han demostrado que la infección por agentes patógenos como virus pueden provocar la fragmentación del ADN (Tangal *et al.*, 2019).

Teniendo en cuenta la capacidad de algunos virus de dañar el material genético y el desarrollo de técnicas capaces de calcular el índice de fragmentación del ADN, cabe la posibilidad de añadir a los análisis convencionales que se realizan de muestras de semen (seminograma y detección de carga viral por RT-PCR); estudios del índice de fragmentación del ADN. Esto desempeñaría un papel importante en la investigación de los posibles efectos que tiene el SARS-CoV-2 sobre la esterilidad masculina. Estudios previos han observado que la inflamación provocada por la infección vírica puede causar un aumento de ROS que dañarían el ADN espermático. Además, el estrés oxidativo puede alterar la calidad espermática, principalmente la motilidad, provocando daño oxidativo intracelular a los espermatozoides por la peroxidación lipídica de sus membranas, fragmentación del ADN espermático e inducción de vías apoptóticas (Haghpanah *et al.*, 2021).

DISCUSIÓN

Pese a la variedad de publicaciones consultadas, hasta el momento en el que se realiza esta revisión ninguno de los autores e instituciones han logrado obtener pruebas lo suficientemente concluyentes sobre los efectos perjudiciales que supone la presencia de carga viral en el aparato reproductor masculino y que podría representar un reservorio del virus. Es más, de todos los estudios llevados a cabo sólo en uno de ellos (Li *et al.*, 2020a,b) ha sido posible detectar carga viral en el semen humano, tras seguir una metodología similar (detección por RT-PCR), generando bastante controversia entre la comunidad científica.

La realización de esta revisión bibliográfica nos ha permitido destacar que las controversias y las diferencias entre las conclusiones obtenidas en los diferentes estudios

son fruto de las limitaciones de los ensayos realizados. Por una parte, el reducido número de individuos seleccionados para el estudio (tamaño muestral), la heterogeneidad en la edad de los sujetos, el historial de los pacientes o los factores exógenos pueden alterar las conclusiones. Del mismo modo, cabe señalar el nivel de carga viral en cada paciente, la gravedad de los síntomas, o la dificultad y en ocasiones la imposibilidad de extraer la muestra seminal de los pacientes durante la enfermedad, como factores a tener en cuenta. Por otra parte, los estudios analizados afirman la necesidad de tomar nota del número de días tras la recuperación de la enfermedad en el momento de la extracción de la muestra sumado a un seguimiento del paciente (Song *et al.*).

En general, la posibilidad de transmisión sexual del virus y en concreto la alteración de la espermatogénesis han alertado a las instituciones más relevantes del área de la medicina reproductiva. Estas instituciones han tomado medidas de prevención con el objetivo de mejorar la detección de partículas víricas en las muestras durante los tratamientos de fertilidad, así como, minimizar el riesgo de contaminación durante los tratamientos de criopreservación (Porcu *et al.*, 2021).

CONCLUSIONES

Numerosos estudios pretenden aclarar el mecanismo de acción del SARS-CoV-2, así como las secuelas que puede provocar la COVID-19. Dada esta preocupación, nace la necesidad de analizar sobre qué aparatos es capaz de afectar, a parte de las vías respiratorias. Una vez identificados en el aparato reproductor masculino (ARM) los elementos moleculares implicados en la entrada e infección del SARS-CoV-2, podría suponer la transmisión sexual del mismo. No obstante, sólo en uno de los estudios realizados hasta la fecha ha sido posible la detección de partículas virales en muestras seminales. Gracias a las técnicas de MO y MET ha sido posible demostrar la presencia del virus y sus efectos en el sistema genital masculino. La infección vírica podría provocar casos de esterilidad masculina al causar daños en diferentes partes del ARM, desde la alteración de los niveles de hormonas sexuales masculinas e histopatologías a nivel del tejido testicular y epididimario; hasta el desencadenamiento de una respuesta autoinmune junto con el estrés oxidativo que terminaría dañando el material genético de los espermatozoides. Por lo tanto, existen evidencias significativas de su implicación en la alteración de la función de la gónada masculina. Sin embargo, es necesario continuar investigando para un mejor entendimiento de los efectos del virus sobre los órganos sexuales masculinos, además de esclarecer cómo esta enfermedad podría afectar a los parámetros de fertilidad.

GUTIÉRREZ-MARTÍN, J.; ROBLES-GÓMEZ, L.; SÁEZ-ESPINOSA, P. & GÓMEZ-TORRES, M. J. Update on COVID-19 and histophysiology of the male reproductive system. *Int. J. Morphol.*, 40(2):474-479, 2022.

SUMMARY: The recent COVID-19 pandemic has shaken up society, having a significant impact on the field of health and research. Given its relevance, studies have been performed on the effects of SARS-CoV-2 on human physiology. In particular, the possible presence and transmission of the virus through the male reproductive system could affect reproductive success. Knowing if the presence of the virus disrupts the organs responsible for the development and maturation of the cell lines involved in spermatogenesis could reveal its implications in sperm quality. For that reason, we proposed this review, in order to analyze the main scientific evidence on the effects of SARS-CoV-2 on the histophysiology of the male reproductive system and sperm fertilizing capacity.

KEY WORDS: COVID-19; Human sperm; Semen; Male infertility; DNA fragmentation.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Achua, J. K.; Chu, Y. K.; Ibrahim, E.; Khodamoradi, K.; Delma, K. S.; Iakymenko, O. A.; Kryvenko, O. N.; Arora, H. & Ramasamy, R. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections on testis. *World J. Mens Health*, 39(1):65-74, 2020.
- Archana, S. S.; Selvaraju, S.; Binsila, B. K.; Arangasamy, A. & Krawetz, S. A. Immune regulatory molecules as modifiers of semen and fertility: A review. *Mol. Reprod. Dev.*, 86(11):1485-504, 2019.
- Cissen, M.; van Wely, M.; Scholten, I.; Mansell, S.; Peter de Bruin, J.; Mol, B. W.; Braat, D.; Repping, S. & Hamer, G. Measuring sperm DNA fragmentation and clinical outcomes of medically assisted reproduction: A systematic review and meta analysis. *PLoS One*, 11(11):e0165125, 2016.
- Cui, D.; Han, G.; Shang, Y.; Liu, C.; Xia, L.; Li, L. & Yi, S. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*, 444:29-36, 2015.
- Haghpanah, A.; Masjedi, F.; Alborzi, S.; Hosseinpour, A.; Dehghani, A.; Malekmakan, L. & Roozbeh, J. Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. *Andrologia*, 53(1):e13883, 2021.
- Holtmann, N.; Edimiris, P.; Andree, M.; Doehmen, C.; Baston-Buest, D.; Adams, O.; Kruessel, J. S. & Bielfeld, A. P. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. *Fertil. Steril.*, 114(2):233-8, 2020.
- 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. Open*, 3(5):e208292, 2020a.
- Li, H.; Xiao, X.; Zhang, J.; Zafar, M. I.; Wu, C.; Long, Y.; Lu, W.; Pan, F.; Meng, T.; Zhao, K.; *et al.* Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine*, 28:100604, 2020b.
- Lin, L.; Lu, L.; Cao, W. & Li, T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.*, 9(1):727-32, 2020.
- Ma, L.; Xie, W.; Li, D.; Shi, L.; Ye, G.; Mao, Y.; Xiong, Y.; Sun, H.; Zheng, F.; Chen, Z.; *et al.* Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J. Med. Virol.*, 93(1):456-62, 2021.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). *Alocución de Apertura del Director General de la OMS en la Rueda de Prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
- Pan, F.; Xiao, X.; Guo, J.; Song, Y.; Li, H.; Patel, D. P.; Spivak, A. M.; Alukal, J. P.; Zhang, X.; Xiong, C.; *et al.* No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil. Steril.*, 113(6):1135-9, 2020.
- Paoli, D.; Pallotti, F.; Colangelo, S.; Basilico, F.; Mazzuti, L.; Turriziani, O.; Antonelli, G.; Lenzi, A. & Lombardo, F. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *J. Endocrinol. Invest.*, 43(12):1819-22, 2020.
- Porcu, E.; Tranquillo, M. L.; Notarangelo, L.; Ciotti, P. M.; Calza, N.; Zuffa, S.; Mori, L.; Nardi, E.; Dirodi, M.; Cipriani, L.; *et al.* High-security closed devices are efficient and safe to protect human oocytes from potential risk of viral contamination during vitrification and storage especially in the COVID-19 pandemic. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 38(3):681-8, 2021.
- Santi, D., Spaggiari, G. & Simoni, M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management - meta-analyses. *Reprod. Biomed. Online*, 37(3):315-26, 2018.
- Segars, J.; Katler, Q.; McQueen, D. B.; Kotlyar, A.; Glenn, T.; Knight, Z.; Feinberg, E. C.; Taylor, H. S.; Toner, J. P.; Kawwass, J. F.; *et al.* Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known? *Fertil. Steril.*, 113(6):1140-9, 2020.
- Sharma, S.; Wistuba, J.; Pock, T.; Schlatt, S. & Neuhaus, N. Spermatogonial stem cells: updates from specification to clinical relevance. *Hum. Reprod. Update*, 25(3):275-97, 2019.
- Shen, Q.; Xiao, X.; Aierken, A.; Yue, W.; Wu, X.; Liao, M. & Hua, J. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J. Cell. Mol. Med.*, 24(16):9472-7, 2020.
- Song, C.; Wang, Y.; Li, W.; Hu, B.; Chen, G.; Xia, P.; Wang, W.; Li, C.; Diaio, F.; Hu, Z.; *et al.* Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol. Reprod.*, 103(1):4-6, 2020.
- Tangal, S.; Tas, ç; Y.; Pabaçcu, E. G.; Çağlar, G. S.; Haliloglu, A. H. & Yarbass, K. DNA fragmentation index and human papilloma virus in males with previous assisted reproductive technology failures. *Turk. J. Urol.*, 45(1):12-6, 2019.
- Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13):1239-42, 2020.
- Xu, H.; Wang, Z.; Feng, C.; Yu, W.; Chen, Y.; Zeng, X. & Liu, C. Effects of SARS-CoV-2 infection on male sex-related hormones in recovering patients. *Andrology*, 9(1):107-14, 2021.
- 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). *Biol. Reprod.*, 74(2):410-6, 2006.
- Yang, M.; Chen, S.; Huang, B.; Zhong, J. M.; Su, H.; Chen, Y. J.; Cao, Q.; Ma, L.; He, J.; Li, X. F.; *et al.* Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur. Urol. Focus*, 6(5):1124-9, 2020.
- Zhou, R.; Wu, J.; Liu, B.; Jiang, Y.; Chen, W.; Li, J.; He, Q. & He, Z. The roles and mechanisms of Leydig cells and myoid cells in regulating spermatogenesis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 76(14):2681-95, 2019.

Dirección para correspondencia:
Dra. María José Gómez Torres
Departamento de Biotecnología
Universidad de Alicante
Apartado de correos, 99
C.P: 03080
Alicante
ESPAÑA

E-mail: mjose.gomez@ua.es