

COVID-19 y fertilidad masculina

COVID-19 and male fertility

Ignacio Cabrera Figueredo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4615-5871>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Universitario Ginecobstétrico Provincial “Ana Betancourt de Mora”. Cuba.

*Autor para la correspondencia: cabrerafigueredo@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Hasta el momento se han encontrado 27 virus que pueden provocar viremia en el semen humano. Para muchos de estos, faltan datos sobre la transmisión sexual y su repercusión sobre la fertilidad masculina; lo cual resalta las lagunas de conocimiento sobre la persistencia de los virus en los fluidos genitales, especialmente el semen.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica sobre la potencialidad del nuevo coronavirus de persistir en el semen, afectar las células reproductoras masculinas y por ende su fertilidad.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed utilizando los siguientes términos: *virus and fertility*; *coronavirus and semen*; *coronavirus and testi* y *coronavirus and angiotensin*. Se consultaron un total de 30 artículos originales, de los cuales 24 eran de los últimos 5 años.

Conclusiones: La presencia de virus en el semen puede ser más común de lo que se entiende actualmente como potencialidad de daño reproductivo, y no se debe suponer que los virus tradicionales de transmisión no sexual están totalmente ausentes en las secreciones genitales. Los estudios sobre detección viral y persistencia del semen son beneficiosos para la práctica clínica y la salud pública,

además de la trascendencia de dichos estudios en el desarrollo fetal, como es el SARS-CoV-2.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; fertilidad; semen.

ABSTRACT

Introduction: Twenty-seven viruses have so far been found which may cause viremia in human semen. In many of them, more data are required about sexual transmission and its impact on male fertility, pointing to knowledge gaps about the persistence of the virus in genital fluids, particularly in semen.

Objective: Carry out a bibliographic review about the potential of the novel coronavirus to persist in semen, affecting male reproductive cells and hence their fertility.

Methods: A bibliographic search was conducted in the database PubMed using the search terms "virus and fertility", "coronavirus and semen", "coronavirus and testis" and "coronavirus and angiotensin". A total 30 original papers were consulted, of which 24 were from the last five years.

Conclusions: Emergence of the novel coronavirus poses the question of its existence in semen and its capacity to affect reproduction. Presence of the virus in semen may be more common than what is currently understood as reproductive damage potential, and it should not be supposed that traditional non-sexually transmitted viruses are totally absent from genital secretions. Studies about virus detection and semen persistence are useful to medical practice and public health, as well as in relation to their impact on fetal development, as is the case with SARS-CoV-2.

Keywords: coronavirus infection; fertility; semen.

Recibido: 22/08/2020

Aceptado: 22/02/2021

Introducción

Según el hallazgo de *Atkinson B* y otros⁽¹⁾ el hecho de que el ARN del virus del *Zika* se detecte con frecuencia en el semen de los hombres después de la infección resalta las lagunas de conocimiento sobre la persistencia de los virus en los fluidos genitales, especialmente el semen. Tanto el virus del *Zika*, como el virus *Ébola* y *Marburg*, han sido aislados del semen y se han transmitido sexualmente.^(2,3,4) Sin embargo, es probable que se encuentren muchos más virus capaces de causar viremia en el semen. La siembra en el tracto reproductor masculino puede ocurrir con frecuencia en el contexto de la viremia porque las barreras de los testículos/deferentes/epidídimo son barreras imperfectas a los virus, especialmente en presencia de inflamación sistémica o local. El virus puede persistir incluso si es incapaz de replicarse dentro del tracto reproductor masculino porque los testículos tienen privilegios inmunológicos;⁽⁵⁾ es decir, dentro de los testículos, la respuesta inmune está restringida para permitir la supervivencia de los espermatozoides, que son inmunogénicos. El virus también puede transmitirse al semen como resultado de la supervivencia y la replicación dentro de las glándulas accesorias.⁽⁶⁾

Hasta el momento se han encontrado 27 virus que pueden provocar viremia en el semen humano. Para muchos de estos, faltan datos sobre la transmisión sexual. De estos 27 virus, muchos causan infección crónica o latente (por ejemplo, *virus VIH*, *citomegalovirus*). Sin embargo, varios causan infecciones agudas, como la fiebre de Lassa, la fiebre del Valle del Rift y el virus Chikungunya. De los que causan infecciones agudas, solo los virus del *Zika* y el *Ébola* se han examinado sistemáticamente en el semen. Estos 27 virus provienen de diversas familias, lo que sugiere que es poco probable que la presencia de muchos virus en el semen dependa exclusivamente de epítomos virales específicos o conservados, la capacidad del virus para replicarse dentro del tracto reproductivo masculino o mecanismos comunes de evasión inmune. Otros factores que también pueden

influir en la existencia de virus en el semen son el nivel de viremia, los mediadores inflamatorios, la inmunosupresión sistémica, las respuestas inmunitarias del tracto reproductor masculino, la presencia de enfermedades de transmisión sexual y la estabilidad estructural del virus.^(7,8,9)

Varios otros virus que provocan viremia pueden causar orquitis y se han detectado en testículos humanos, lo que sugiere la posibilidad de que estos virus también sean detectables en el semen. Estos virus incluyen el virus de la influenza, el virus de la coriomeningitis linfocítica, el virus de la fiebre del flebotomo, el virus de la *coxsackie B*, el echovirus, el virus del dengue, el virus del síndrome respiratorio agudo sistémico, el parvovirus, el virus de la viruela, el virus de la rubéola.⁽⁷⁾

La presencia de virus en el tracto reproductivo masculino puede aumentar el riesgo de adquirir infecciones de transmisión sexual y puede reducir la fertilidad masculina a través de la infección de células madre espermatogoniales o de la inflamación local. La infección de los espermatozoides podría provocar la transmisión de mutaciones inducidas por virus a las generaciones posteriores, elevando así los riesgos de cáncer y otros trastornos.⁽¹⁰⁾

La aparición a finales de diciembre de 2019 del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 presupone una nueva interrogante a la comunidad científica: ¿puede el nuevo virus afectar las células reproductoras masculinas e interferir en la fertilidad masculina? El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre la potencialidad del nuevo coronavirus de persistir en el semen, afectar las células reproductoras masculinas y por ende su fertilidad.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed a partir de los siguientes términos: *virus and fertility*; *coronavirus and semen*; *coronavirus and*

testi y coronavirus and angiotensin. Se consultaron 30 artículos originales, de los cuales 24 correspondían a los últimos 5 años.

Análisis de la información

SARS-CoV-2 o 2019-nCoV, un nuevo coronavirus reportado a fines de diciembre de 2019 en Wuhan, China, se ha extendido por todo el mundo con más de 1 millón de casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) reportados. Los nuevos desarrollos en virología molecular e inmunobiología del SARS-CoV-2 mejoran nuestra comprensión sobre la prevención, el manejo y los posibles efectos a largo plazo de COVID-19.^(11,12,13)

Similar al síndrome respiratorio agudo severo (SRAS-CoV) en 2003 y al síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) en 2012, la infección por COVID-19 causa una serie de enfermedades respiratorias, lo que indica que el virus probablemente infecta las células epiteliales respiratorias y se propaga principalmente a través de tracto respiratorio. Su transmisión se produce predominantemente a través de gotitas de saliva y por contacto. Además, la incidencia de manifestaciones gastrointestinales menos comunes como diarreas, náuseas y vómitos, junto con la detección de virus en las muestras de heces, implica la infección gastrointestinal viral y la ruta de transmisión fecal-oral como posibilidades.^(14,15) Recientemente, dos estudios han planteado que el 2019-nCoV podría propagarse sexual o verticalmente y presentar riesgos para el feto y el recién nacido.^(16,17) Aunque la transmisión viral ocurre predominantemente a través de gotitas respiratorias, el SARS-CoV-2 se ha aislado en muestras de sangre y heces de pacientes con COVID-19, lo que plantea preguntas sobre la eliminación viral en otros fluidos corporales, incluido el semen, así como modos alternativos de transmisión.⁽¹²⁾

El tracto reproductor masculino y el testículo pueden verse afectados después de algunas infecciones virales sistémicas. El privilegio inmune testicular normalmente protege las células germinales inmunogénicas de la respuesta del huésped. Sin embargo, ciertos virus pueden atravesar la barrera de los testículos sanguíneos, ingresar a las células del tracto reproductor masculino y provocar una respuesta

inmune dentro del testículo. La evidencia sobre la siembra viral y la entrada viral en las células del tracto reproductor masculino después de la infección por SARS-CoV-2 no se conoce bien.^(18,19) Anteriormente, Xu J y otros⁽²⁰⁾ reportaron patología testicular después de la autopsia realizada a seis hombres que murieron por complicaciones del SARS-CoV. Los autores encontraron una destrucción generalizada de las células germinales y los espermatozoides, en un contexto de infiltrado inflamatorio complejo. Aunque no pudieron aislar una firma genómica del propio SARS-CoV, postularon que el SARS-CoV causaba orquitis y deterioro reproductivo.

El SARS-CoV es como el primo del 2019-nCoV. Investigaciones anteriores también han postulado el posible daño de los testículos en pacientes con SARS-CoV y los efectos del mismo en la espermatogénesis. Sus hallazgos sugirieron que la orquitis es una complicación y que la espermatogénesis podría verse afectada después de la infección. Los datos clínicos actuales muestran que una gran proporción de pacientes del 2019-nCoV son adultos jóvenes e incluso niños, por lo que el daño testicular potencial causado por el virus puede existir como una complicación tardía. Sin embargo, hay información limitada disponible sobre la participación de los órganos reproductivos en pacientes infectados con 2019-nCoV.^(20,21,22)

Similar al SARS-CoV, la entrada viral en las células diana por SARS-CoV-2 probablemente está mediada por la interacción entre la proteína del pico viral (S) y la enzima convertidora de angiotensina celular 2 (ECA2). ECA2 se expresa en múltiples sistemas de órganos, incluidas las células alveolares tipo II de los pulmones, el intestino, el corazón, los riñones y los testículos. La serina proteasa transmembrana 2 (SPTM2) parece cebar la proteína S para mejorar la entrada viral mediada por ECA2. Curiosamente, la expresión de TMPRSS2 se identifica en las células epiteliales prostáticas, con una expresión aberrante asociada con la tumorigénesis. La evidencia bioinformática reciente reseña que la ECA2, es un objetivo para la infección 2019-nCoV, y se enriquece predominantemente en los

testículos humanos, lo que plantea la cuestión urgente de la transmisión sexual viral y la transmisión paterna.^(23,24)

El gen de la ECA codifica tanto una isoenzima somática, que se expresa en muchos tejidos del cuerpo, incluidas las células testiculares endoteliales y de Leydig, como una isoenzima testicular específica (denominada ECA testicular o germinal), que se encuentra solo en espermatidas y espermatozoides. Se ha demostrado que la ECA testicular desempeña un papel esencial en el control del sistema reproductor masculino por la infertilidad de ratones deficientes en la isoforma testicular de la ECA, pero repleta de ECA somática. Un homólogo de ECA, denominado ECA2 o ECAH, que ha sido clonado recientemente, se expresa más altamente en el corazón, el riñón y los testículos, lo que implica la enzima en la función cardiovascular y reproductiva.^(25,26,27)

La espermatogénesis de los mamíferos es un proceso de diferenciación celular coordinado y dinámico respaldado por la autorrenovación y la diferenciación de las células madre espermatogoniales. Se controla estrictamente en un microambiente de nicho especial en túbulos seminíferos testiculares. Las células de Sertoli son el único tipo de célula somática en los túbulos e interactúan directamente con las células espermatogénicas para controlar la diferenciación de las células espermatogénicas a través de la señalización paracrina. Las células intersticiales de Leydig están adyacentes a los túbulos seminíferos y producen testosterona en presencia de hormona luteinizante para apoyar la diferenciación de células espermatogénicas. Las anomalías funcionales en las células germinales masculinas o estas células somáticas de soporte causan falla espermatogénica e infertilidad masculina.

La expresión de ECA2 en espermatogonias, células de Leydig y Sertoli y la expresión de TMPRSS2 en espermatogonias y espermatidas sugieren un alto potencial de infección por SARS-CoV-2 en testículos humanos. Además, el análisis de pseudotiempo proporciona la trayectoria del desarrollo de células germinales

masculinas y sugiere además que la espermatogénesis se interrumpiría si la espermatogonia se infectara y dañara por el SARS-CoV-2.^(25,28)

Según *Zhengpin W* y otros,⁽²⁹⁾ para caracterizar aún más las células positivas para ECA2 en los testículos humanos, han realizado un análisis de enriquecimiento de ontología génica para determinar qué procesos biológicos se enriquecieron dentro de las espermatogonias o las células de Leydig y Sertoli, mediante la comparación de células positivas para ECA2 con células negativas para ECA2. Ellos encontraron que 24 términos asociados con la reproducción y transmisión viral se enriquecieron positivamente en espermatogonias positivas para ECA2 e incluyeron la expresión génica viral (Nup133, Polr2a, Jun, Ranbp2, Rpl12, Eif3l, Rpl3, Rpl4, Rps19, Rps2, Nup85) , regulación positiva de procesos virales (Top2a, Rsf1, Ppia, Chmp2a, Nucks1, Trim11, Polr2b, Nelfb, Chd1, Nelfcd, Tsg101), latencia viral, regulación positiva de la liberación viral de la célula huésped, ciclo de vida viral, traducción viral , replicación del genoma viral y gemación viral. En contraste, hubo varios términos relacionados con la reproducción masculina que disminuyeron en la espermatogonía positiva para ECA2 e incluyen la generación de gametos masculinos (Adcy10, Mettl3, Rnf8, Cdc42, Sycp1, Dazl, Etv5, Ythdc2, Tex14, Rec8, Morc1, Meioc, Sun1, Taf7l, Ybx2, Nanos3, Ddx4, Syce3), diferenciación espermática (Spag16, Cfap157, Spo11, Oca2, Rfx2, Pygo1, Ttc26, Catsper4), fertilización (Nectin2, Plb1, Cct7, Npm2, Nct2, Nct2, Nct2, Nct2 , Tdrkh, Mael, Izumo1, Spag8, Cd9, Tnp2), motilidad de los espermatozoides (Hist1h1t, Sord, Anxa5, Slc22a16, Cfap44, Slirp), capacidad de esperma (Pebp1, Catsperd, Slc26a6, Catsper3), reconocimiento de esperma-esperma, reacción acrosómica, condensación de cromatina espermática y meiosis masculina. Por lo tanto, el SARS-CoV-2 puede atacar directamente a la espermatogonia positiva para ECA2 y alterar la espermatogénesis.

Además, se compararon en el mismo estudio de *Zhengpin W* y otros⁽²⁹⁾ las características de las células de Leydig/Sertoli positivas para ECA2 con las células negativas para ECA2. El análisis de enriquecimiento documentó que los términos

relacionados con la unión celular y la inmunidad se enriquecieron en células positivas para ECA2, incluida la organización de la unión celular (Ace2, Flcn, Whrn, Mtdh, Rhoa, Ctnna1), inmunidad mediada por leucocitos (Mlec, Kpnb1, Sptan1, Prss3, Pafah1b2, Kcmf1), superficie celular (Ctsv, Sparc, Ptn, Hspa5, Phb2, App), zona de contacto entre células (Cxadr, Ctnnb1, Cdh2, Pcdh9, Dlg1, Gja1), secretorio gránulo, activación celular, proceso efector inmune, y exocitosis. Por lo tanto, el SARS-CoV-2 puede replicarse y transferirse a través de uniones célula-célula. Por el contrario, algunas mitocondrias y los términos relacionados con la reproducción no se enriquecieron en las células negativas a ECA2, incluida la matriz mitocondrial, la envoltura mitocondrial, la expresión del gen mitocondrial (Mrps18a, Mrpl21, Qrsl1, Mterf2, Coa3, Mrpl58, Hars, Mto1, Rcc1l), mitocondrial terminación traslacional, actividad activadora de ATPasa, fertilización, diferenciación espermática, capacitación espermática, motilidad espermática y reconocimiento de óvulos espermáticos. Estos datos sugieren que las células de Leydig/Sertoli positivas para ECA2 tienen un potencial menor para apoyar la espermatogénesis.

La transmisión sexual podría ser una parte fundamental de la prevención de la transmisión, especialmente teniendo en cuenta el hecho de que el SARS-CoV-2 se ha detectado en el semen de pacientes en recuperación. La abstinencia o el uso del condón pueden considerarse medios preventivos para estos pacientes. Además, vale la pena señalar que existe la necesidad de realizar estudios que supervisen el desarrollo fetal. Por lo tanto, evitar el contacto con la saliva y la sangre del paciente puede no ser suficiente, ya que la supervivencia del SARS-CoV-2 en el semen de un paciente en recuperación mantiene la probabilidad de infectar a otros.⁽³⁰⁾

Conclusiones

La presencia de virus en el semen puede ser más común de lo que se entiende actualmente como potencialidad de daño reproductivo, y no se debe suponer que

los virus tradicionales de transmisión no sexual están totalmente ausentes en las secreciones genitales. Los estudios sobre detección viral y persistencia del semen son beneficiosos para la práctica clínica y la salud pública, además de la trascendencia de dichos estudios en el desarrollo fetal, especialmente en lo que respecta a virus que pudieran causar una alta mortalidad o morbilidad, como es el SARS-CoV-2.

Referencias bibliográficas

1. Atkinson B, Thorburn F, Petridou C, Bailey D, Hewson R, Simpson AJH, *et al.* Presence and persistence of Zika virus RNA in semen, United Kingdom, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2017 [acceso 07/06/2020];23: [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5367426/pdf/16-1692.pdf>
2. Moreira J, Peixoto TM, Siqueira AM, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2017 [acceso 07/06/2020];23: [aprox. 9 p.]. Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(16\)30659-0/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(16)30659-0/fulltext)
3. Brainard J, Pond K, Hooper L, Edmunds K, Hunter P. Presence and persistence of Ebola or Marburg virus in patients and survivors: a rapid systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 [acceso 07/06/2020];10: [aprox. 27 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4771830/pdf/pntd.0004475.pdf>
4. Mansuy JM, Suberbielle E, Chapuy-Regaud S, Mengelle C, Bujan L, Marchou B, *et al.* Zika virus in semen and spermatozoa. *Lancet Infect Dis.* 2016 [acceso 07/06/2020];1: [aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2816%2930336-X>
5. Li N, Wang T, Han D. Structural, cellular and molecular aspects of immune privilege in the testis. *Front Immunol.* 2012 [acceso 07/06/2020];3: [aprox. 39 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3371599/pdf/fimmu-03-00152.pdf>

6. Hirsch AJ, Smith JL, Haese NN, Broeckel RM, Parkins CJ, Kreklywich C, *et al.* Zika virus infection of rhesus macaques leads to viral persistence in multiple tissues. PLoS Pathog. 2017;13:4. DOI:
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1006219>
7. Salam AP, Peter WH. The breadth of viruses in human semen. Emerging Infectious Diseases. 2017 [acceso 07/06/2020];23(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652425/pdf/17-1049.pdf>
8. Mead PS, Duggal NK, Hook SA, Delorey M, Fischer M, McGuire DO, *et al.* Zika virus shedding in semen of symptomatic infected men. N Engl J Med. 2018 [acceso 07/06/2020];378(15): [aprox. 9 p.]. Disponible en:
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1711038?articleTools=true>
9. Feldmann H. Virus in semen and the risk of sexual transmission. N Engl J Med [Internet]. 2018 [acceso 07/06/2020];378(15): [aprox. 2 p.]. Disponible en:
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe1803212?articleTools=true>
10. Mead PS, Hills SL, Brooks JT. Zika virus as a sexually trans-mitted pathogen. Curr Opin Infect Dis. 2018 [acceso 07/06/2020];31: [aprox. 5 p.]. Disponible en:
https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Fulltext/2018/02000/Zika_virus_as_a_sexually_transmitted_pathogen.7.aspx
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama. 2020 [acceso 07/06/2020];323(13): [aprox. 4 p.]. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
12. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. Jama. 2020 [acceso 07/06/2020];323(18): [aprox. 1 p.]. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
13. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. Viruses. 2020 [acceso 07/06/2020];12(2): [aprox. 8 p.]. Disponible en:
<https://www.mdpi.com/1999-4915/12/2/135/pdf>

14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 [acceso 07/06/2020];382: [about 13 p.]. Disponible en:
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2002032?articleTools=true>
15. Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Deng K, Lin B, et al. SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs and oropharyngeal swabs samples. *J Med Virol*. 2020 [acceso 07/06/2020];92(9):1676-80. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264521/pdf/JMV-9999-na.pdf>
16. Cui P, Chen Z, Wang T, Dai J, Zhang J, Ding T, et al. Clinical features and sexual transmission potential of SARS-CoV-2 infected female patients: a descriptive study in Wuhan, China. 2020. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.26.20028225v1.full.pdf>
17. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 [acceso 07/06/2020];395(10226): [about 7 p.]. Disponible en:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30360-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/fulltext)
18. Ci Song, Yan Wang, Weiqin Li, Bicheng Hu, Guohua Chen, Ping Xia, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. Laboratory of Reproductive Medicine, Nanjing Medical University. 2020 [acceso 07/06/2020]: [aprox. 3 p.]. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.31.20042333v2.full.pdf>
19. Zhao S, Zhu W, Xue S, Han D. Testicular defense systems: immune privilege and innate immunity. *Cellular & molecular immunology*. 2014 [acceso 07/06/2020];11: [aprox 10 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4197207/pdf/cmi201438a.pdf>
20. Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod*. 2006 [acceso 07/06/2020];74(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7109827/>

21. Guo J, Grow EJ, Mlcochova H, Maher GJ, Lindskog C, Nie X, *et al.* The adult human testis transcriptional cell atlas. *Cell research*. 2018 [acceso 07/06/2020];28: [about 17 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6274646/pdf/41422_2018_Article_99.pdf
22. Liu W, Han R, Wu H, Han D. Viral threat to male fertility. *Andrologia*. 2018 [acceso 07/06/2020];50: [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/and.13140>
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, *et al.* SARSCoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 [acceso 07/06/2020];81(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294>
24. Chen YW, Lee MS, Lucht A, Chou FP, Huang W, Havighurst TC, *et al.* 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. *AJP*. 2010 [acceso 07/06/2020];176(6):2986-96. Disponible en: [https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(10\)60818-8/fulltext](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(10)60818-8/fulltext)
25. Li W, Sui J, Huang I, Kuhn JH, Radoshitzky SR, Marasco WA, *et al.* The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology*. 2007 [acceso 07/06/2020];367(2): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693060/pdf/main.pdf>
26. Douglas G, O'Bryan M, Hedger M, Lee D, Yarski M, Smith I, *et al.* The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology*. 2004 [acceso 07/06/2020];145(10). Disponible en: <https://academic.oup.com/endo/article/145/10/4703/2500054>
27. Wang ZP, Xu XJ. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of ACE2 Receptor, a Target for SARS-CoV-2 Infection, in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells*. 2020 [acceso 07/06/2020];9(4). Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226809/pdf/cells-09-00920.pdf>

28. Fan C, Li K, Ding Y, Lu WL, Wang J. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. MedRxiv. 2020 [acceso 07/06/2020]. Disponible en:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022418v1.full.pdf>

29. Zhengpin W, Xiaojiang X. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection, in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. Cells. 2020 [acceso 07/06/2020];9(4):920. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226809/pdf/cells-09-00920.pdf>

30. Diangeng Li, Meiling Jin, Pengtao Bao, Weiguo Zhao, Shixi Zhang. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. JAMA Network Open. 2020 [acceso 07/06/2020];3(5):e208292. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765654>

Conflicto de intereses

El autor declara que no tuvo conflicto de intereses para presentar el trabajo.