

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMEDICAS
SECRETARIA DE POSGRADO E INVESTIGACION**

HOSPITAL STARMEDICA CHIHUAHUA.

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA
REPRODUCCION.**

***COMPARACION DE CALIDAD ESPERMATICA Y PORCENTAJE DE
FRAGMENTACION CON ANTECEDENTE DE INFECCION POR SARS-CoV-2:
GESTARE STARMEDICA CHIHUAHUA.***

PRESENTA:

DRA. BLANCA DEYANIRA RIVAS VILLANUEVA

DIRECTOR TESIS:

DR. JAIME ARTURO ESCARCEGA.

ASESOR PROTOCOLO Y ASESOR METODOLÓGICO:

M.E. ANDREA GUZMAN VARGAS.

CHIHUAHUA, CHIHUAHUA. FEBRERO 2023.

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

HOSPITAL STARMEDICA CHIHUAHUA

**TITULO: COMPARACION DE CALIDAD ESPERMATICA Y PORCENTAJE DE
FRAGMENTACION CON ANTECEDENTE DE INFECCION POR SARS-CoV-2: GESTARE
STARMEDICA CHIHUAHUA.**

INVESTIGADOR RESPONSABLE: DRA. BLANCA DEYANIRA RIVAS VILLANUEVA

Dr. Said Alejandro De La Cruz Rey

Secretario de Investigación y Posgrado

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Chihuahua

Dr. Gerardo Velo Méndez

Director Médico del Hospital Star Medica Chihuahua

Dr. Edmundo Berumen Nafarrate

Subdirector de Enseñanza e Investigación

Jefe de Enseñanza Hospital Star Medica Chihuahua

Dr. Jaime Arturo Escárcega Preciado

Jefe de Servicio de Biología de Reproducción

Médico Titular del Servicio

Hospital Star Medica Chihuahua

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

HOSPITAL STARMEDICA CHIHUAHUA

**TITULO: COMPARACION DE CALIDAD ESPERMATICA Y PORCENTAJE DE
FRAGMENTACION CON ANTECEDENTE DE INFECCION POR SARS-CoV-2: GESTARE
STARMEDICA CHIHUAHUA.**

INVESTIGADOR RESPONSABLE: DRA. BLANCA DEYANIRA RIVAS VILLANUEVA

Dra. Andrea Guzmán Vargas

Asesor Protocolo y Asesor Metodológico





Índice

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	2
Conceptos generales	2
Anatomía y fisiología del sistema reproductor masculino	2
Espermatogénesis	3
SARS-CoV-2	6
Mecanismo de entrada e inmunopatogénesis del SARS-CoV-2	7
Base molecular de la infección sistema reproductivo masculino por SARS-CoV-2.....	10
Posibles mecanismos que afectan la reproducción masculina por infección SARS-CoV-2.....	12
Orquitis mediada por SARS-CoV-2.....	12
Disfunción eje hipotálamo - pituitaria - gonadal	13
Fiebre causada por COVID-19 ¿Afecta la espermatogénesis?	14
Mecanismo directo por el cual los coronavirus inducen daño ADN.....	15
¿SARS-CoV-2 causa fragmentación ADN?	17
¿Cuáles son los parámetros seminales normales según la Organización Mundial de la Salud?	18
pH eyaculado	18
Volumen espermático	18
Número Total de Espermatozoides y volumen espermático	18
Motilidad progresiva, no progresiva e inmóviles	19

Vitalidad del espermatógena	20
Morfología espermatógena	21
¿Qué pasa con los parámetros seminales y el SARS-CoV-2?	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
JUSTIFICACIÓN.....	25
HIPÓTESIS.....	26
OBJETIVOS.....	27
Secundarios	27
METODOLOGÍA.....	17
Sujetos material y métodos	17
Tipo y diseño de estudio.....	17
Población de estudio	17
Criterios de selección	17
Selección de la muestra.....	18
Variables.....	19
Análisis estadístico	20
Riesgos y Beneficios	20
Recursos	21
Humanos, físicos y financieros	21
Consideraciones éticas	22

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....23

RESULTADOS24

CONCLUSIONES.....37

ANEXO.....38

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....40

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto que tiene la exposición a SARS-CoV-2 en los parámetros de calidad seminal, así como en el porcentaje de fragmentación en Centro de Infertilidad Chihuahua de Noviembre 2020 a Junio 2022.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, comparativo; de temporalidad retrospectiva en pacientes que se realizaron espermograma y/o porcentaje de fragmentación en Centro de Infertilidad de Chihuahua de Noviembre 2020 a Junio 2022.

Resultados: La población estudiada se compuso de 63 casos; la edad promedio de los pacientes fue de 36.56 ± 6.81 años, la media de días de abstinencia previo al estudio fue de 3.86 ± 2.13 días; el volumen promedio de la muestra fue de 2.37 ± 1.15 mL. Se realizó una comparación diferenciando los grupos de acuerdo al tiempo transcurrido desde la infección por SARS-CoV-2 (uno, dos y tres meses). Se encontró una diferencia entre los valores del primer mes en y los presentados en el segundo y tercero, con una media de volumen menor, 2.16 en comparación de 2.13 y 2.70; así como en la concentración espermática 57.71 vs 72.25 y 79.90, y en la concentración espermática total 134.85 vs 140.48 y 195.83, respectivamente. De la misma forma al considera la cuenta de móviles progresivos se observan valores de media inferiores en el primer mes con un aumento gradual en el segundo y tercer mes, 29.31 vs 34.19 en el segundo mes, para una ligera disminución en el tercer mes 32.46. Además, se observa una mayor media en la cuenta de inmóviles en el primer mes siendo de 55.56 vs 47.14 y 50.54 respectivamente.

Conclusión: Se concluyó que la infección por el virus de SARS-CoV-2 causa efectos adversos parámetros espermáticos, específicamente en la concentración de espermatozoides. Los resultados del presente estudio demuestran que los parámetros seminales aumentaron significativamente a los 90 días después del diagnóstico de COVID-19. Se recomienda el manejo con Técnicas de Reproducción Asistida al menos 3 meses en hombres diagnosticados con COVID-19.

INTRODUCCIÓN

En Diciembre del 2019, se reportó el primer caso de neumonía atípica severa resultado de un síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Inicialmente se describió en Wuhan, China. Desde entonces se reportaron 1.2 millones de muertes en todo el mundo.²⁷

El virus usa transmembrana serina proteasa 2 (TMPRSS2) y el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) para infectar las células del cuerpo. A pesar del pulmón, ECA 2 se expresa en muchos tejidos incluyendo sistema cardiovascular, gastrointestinal y el hígado. Se demostró daño a estos órganos en pacientes COVID – 19. Se encontró que en los testículos se expresa ECA 2 en diferentes tipos de células y se ha visto que ser hombre factor que contribuye en muertes por COVID- 19.³¹

La pandemia por COVID – 19 a elevado las inquietudes por el posible efecto en la fertilidad tanto del hombre como de la mujer, especialmente en las parejas que están bajo un tratamiento de reproducción asistida por lo que en este trabajo se pretende evaluar el impacto que tiene la exposición a SARS-CoV-2 en los parámetros de calidad seminal así como en el porcentaje de fragmentación.³⁵

MARCO TEÓRICO

Conceptos generales

Anatomía y fisiología del sistema reproductor masculino

Se conforma de testículos, conductos excretorios y glándulas. Los testículos consisten en numerosos lóbulos hechos de túbulos seminíferos sostenidos por tejido conectivo laxo. Los túbulos seminíferos se unen para formar conductos más grandes llamados túbulos rectos. Estos túbulos más grandes forman una estructura de red de túbulos estrecha que se anastomosan llamada red testis, terminando en los conductos eferentes. Está red tubular conduce el líquido seminal desde el testículo al epidídimo, los espermatozoides ingresan al conducto deferente y posterior a la uretra a través de los conductos eyaculadores.²²

La red tubular o sistema excretor y los órganos accesorios contribuyen a la composición final del semen que contiene espermatozoides a través de procesos de absorción y secreción. El esperma constituye aproximadamente el 10 % del volumen del semen eyaculado, crea por líquido testicular y epididimario junto con los productos secretores de las glándulas accesorias masculinas. La mayor parte del volumen de la eyaculación está formado por las vesículas seminales y el resto consiste en fluidos del epidídimo y secreciones de la glándula prostática y glándulas bulbo uretrales.²²

El pene se compone de 2 compartimentos funcionales: el pareadocuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso. Los cuerpos cavernosos forman la mayor parte de la sustancia del pene y consisten en haces de fibras musculares lisas entrelazadas en una matriz

extracelular de colágeno. Intercalado dentro de este parénquima hay una red compleja de senos o lagunas revestidos de células endoteliales, arterias y terminaciones nerviosas. El pene es inervado por fibras nerviosas somáticas y autonómicas (tanto simpáticas como parasimpáticas). La inervación somática suministra fibras sensoriales al pene y fibras motoras a los músculos esqueléticos perineales. Los nervios autónomos median la dilatación vascular que conduce a la erección del pene, estimulan las secreciones prostáticas y controlan la contracción del músculo liso de los conductos deferentes durante la eyaculación.²²

El suministro de sangre arterial a los órganos reproductores masculinos se deriva predominantemente de las ramas pudenda externa superficial y profunda de la arteria femoral, la rama perineal superficial de la arteria pudenda interna y la rama cremastérica de la arteria epigástrica inferior. Los linfáticos drenan en ganglios linfáticos inguinales.²²

Espermatogénesis

Proceso por el cual células madre pluripotenciales y primitivas se dividen para renovarse o producir células hijas (mitosis) se dividen aún más (meiosis) y posteriormente maduran para convertirse en espermatozoides.³³

Esto ocurre dentro de los túbulos seminíferos de los testículos, y 80 – 90 % del volumen testicular está compuesto por túbulos seminíferos y células germinales en varias etapas de desarrollo. Por lo tanto la hipertrofia y la atrofia esta correlacionada con los parámetros seminales.³³

Las *células de Sertoli* recubren los túbulos seminíferos y están unidas por uniones estrechas. Estos complejos de unión dividen el espacio de los túbulos seminíferos en

compartimentos basales (membrana basal) y lumbales que construyen la barrera hematotesticular. Esto tiene como resultado que la espermatogénesis ocurra en un sitio inmunológicamente privilegiado. Esta barrera es fundamental por que el reconocimiento inmunitario se desarrolla durante el primer año de vida y los espermatozoides se producen en la pubertad y, por lo tanto, contienen antígenos desconocidos. Las células de Sertoli estimulan la espermatogénesis y participan en la fagocitosis de las células germinales. La unión de FSH a los receptores de FSH de alta afinidad en las células de Sertoli induce la producción y secreción de proteína de unión a andrógenos. En el líquido luminal, esta proteína se une a la testosterona, lo que conlleva a niveles de 20 a 50 veces mayores que los que se encuentran en el suero. Otros efectos reguladores de las células de Sertoli incluyen la producción de complejos inhibina y ligando-receptor, como el *c-kit* y el ligando *kit*.³³

Las *células germinales* están ordenadas dentro de la sección transversal de los túbulos seminíferos. Las espermatogonias se asientan directamente sobre la membrana basal y posteriormente los espermatocitos primarios, espermatocitos secundarios y finalmente espermátidas dentro de la luz tubular. Las uniones estrechas de las células de Sertoli sustentan las espermatogonias y los espermatocitos tempranos dentro del compartimiento basal, mientras que todas las etapas subsiguientes del desarrollo de las células germinales ocurren dentro del compartimiento luminal. Las células germinales se clasifican por su morfología histológica; espermatogonias tipo A oscuras (Ad) y tipo A pálidas (Ap) y tipo B y espermatocitos primarios preleptoteno, leptoteno, cigoteno y paquiteno, espermatocitos secundarios y espermátidas Sa, Sb, Sc, Sd1 y Sd2.³³

ANEXO 3.

La espermatogénesis es un proceso cíclico que implica la división de las células madre espermatogoniales en espermátidas alargadas. Se dan varios ciclos individuales de espermatogénesis dentro del epitelio germinal en varios momentos. En humanos, el ciclo completo es de **60 a 80 días**.³³

SARS-CoV-2

Los primeros casos de esta enfermedad se presentaron finales del 2019, esta enfermedad fue un nuevo beta-coronavirus llamado Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que da como resultado un síndrome respiratorio agudo severo, el cual a infectado a miles de personas y se ha diseminado a diferentes partes del mundo.³¹

El 11 de Marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud nombró a la enfermedad causada por la infección por SARS-CoV-2 como “COVID - 19” y la declaró pandemia.³¹

La presentación clínica de COVID – 19 puede variar desde un curso asintomático hasta una neumonía grave.³¹

En cuando a la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2, el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA - 2) juega un papel esencial.³¹

SARS-CoV-2 utiliza el receptor ECA – 2 para facilitar la entrada viral en las células humanas. Al ser un virus del sistema respiratorio, el objetivo principal del SARS-CoV-2 es el receptor ECA – 2 expresado en el tracto respiratorio superior e inferior.³¹

La expresión de ECA – 2 no se limita a los pulmones y también se ha demostrado en muchos órganos extrapulmonares. Un ejemplo, son los testículos ya que es uno de los tejidos con mayor expresión de ECA – 2. Por lo tanto, son un objetivo potencial para la infección por SARS-CoV-2. Aún se desconocen muchas de las características del COVID – 19 extrapulmonar.³¹

Mecanismo de entrada e inmunopatogénesis del SARS-CoV-2

La entrada de este virus en las células huésped está mediada por las proteínas S virales y el receptor de ECA – 2.²⁷

Al unirse la proteína S al receptor ECA – 2, la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), que se encuentra en la superficie de la célula huésped, prepara a la proteína S y otras proteasas celulares para dividir la proteína S en las subunidades S1 y S2 (Ver Anexo, Fig. 2). Este paso, promueve la entrada viral en el huésped, se necesitan ECA -2 y TMPRSS2 para que entre el virus. Ya que entra, se libera el ARN viral y comienza la replicación y transcripción del genoma viral.²⁷

El SARS- CoV-2 transmite a través de gotas respiratorias de personas infectadas. El periodo de incubación varía de 1 a 14 días después de la exposición inicial, aunque la mayoría de los pacientes infectados muestran síntomas COVID-19 el día 5 después de la exposición inicial. Una vez que el virus es transmitido, empieza la replicación de SARS-CoV-2 en las células epiteliales de las vías respiratorias. Esto es mediado por la interacción ECA – 2 y TMPRSS2.²⁷

La infección del epitelio de las vías respiratorias puede causar fiebre, mialgia, dolor de garganta y dificultad para respirar. En casos más graves se caracteriza por neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis, shock séptico y muerte.²⁷

Para conocer el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en la fertilidad masculina se debe de estudiar la gravedad de COVID – 19 y la respuesta inmune al SARS-CoV-2. Se tiene la teoría que las cargas virales más altas en la sangre llevan a la propagación hematogena al aparato reproductor masculino y a una enfermedad viral grave que

aumenta la respuesta inmunitaria del huésped dentro del testículo. Según nuestro conocimiento de otras enfermedades virales, por ej. parotiditis, el SARS-CoV-2 puede afectar la fertilidad masculina.

La edad avanzada (> 65 años), sexo masculino, la raza afroamericana o asiática, la diabetes y la hipertensión se encuentran entre muchos factores de riesgo bien establecidos para síntomas más graves y muerte por COVID – 19. Sin embargo, el 5 % de todos los casos de COVID – 19 grave se dan en adultos jóvenes sanos. Independiente de los factores de riesgo conocidos, los hombres tienen más probabilidades de tener una enfermedad y un curso clínico más graves.²⁷

La respuesta inmunitaria innata necesita la identificación de SARS-CoV-2 como patógeno. Los macrófagos del huésped identifican patrones moleculares asociados al patógeno y el ARN viral que activa la respuesta inmunitaria innata a través del IFN-1. El SARS-CoV-2 puede llevar a cabo una evasión inmune a través de la inhibición de las vías de señalización por Interferones, lo que puede contribuir a la variabilidad en los períodos de incubación. La activación posterior de las células Natural Killer (NK) contribuye a la respuesta inmunitaria innata a través de un mecanismo independiente del complejo mayor de histocompatibilidad. La inmunidad adaptativa en contra del SARS-CoV-2 está mediada inicialmente por la inmunidad celular a través de las células T CD4, que liberan Interferon – gamma, factor de necrosis tumoral a IL-2 en respuesta a la presentación de antígenos por parte de las células de presentación de antígenos. La liberación de citocinas por parte de las Células T CD4 activa a las Células T citotóxicas que atacan y destruyen a las células huésped infectadas por el virus. La inmunidad humoral es otro componente de la inmunidad adaptativa mediada por células B. La activación de las células B conduce a la producción de anticuerpos contra la proteína S del SARS-CoV-2

IgM e IgG. Existe variabilidad en el momento de la producción de anticuerpos séricos después de la infección inicial, pero generalmente se observa un aumento en los niveles de anticuerpos IgM e IgG contra la proteína S del SARS-CoV-2 después de 10 días.²⁷

Base molecular de la infección sistema reproductivo masculino por SARS-CoV-2

El testículo incluye a los túbulos seminíferos y células intersticiales que son separadas por una membrana basal y son fundamentales para la espermatogénesis y la regulación hormonal. Dentro de los túbulos seminíferos, las células germinales maduran centralmente entre las células de Sertoli adyacentes.³²

Los espermatoцитos en meiosis y en proceso de maduración se separan de las espermatogonias más periféricas y de los espermatoцитos preleptoténicos mediante uniones célula-célula entre las células de Sertoli que desvían una barrera hematotesticular, esto da como resultado un microambiente inmunoprivilegiado para el espermatozoide en maduración al limitar el intercambio de sustancias. Las espermátidas ya desarrolladas se liberan a la luz de los túbulos seminíferos que drenan en la red testicular y los espermatozoides pasan al epidídimo para su maduración y almacenamiento.³²

El intersticio de los testículos está compuesto principalmente está compuesto principalmente por células de Leydig, así como poblaciones más pequeñas de células inmunitarias, mioideas y fibroblásticas. La testosterona secretada por las células de Leydig desempeñan un papel crucial en la espermatogénesis y en el mantenimiento de las características sexuales secundarias.³²

Existe una sincronía entre todas las células testiculares para asegurar la fertilidad masculina y los efectos adversos en los testículos.³² (Ver Anexo, Fig. 1).

Se han documentado distribución celular del receptor ECA2 en los testículos.³²

SARS-CoV-2 y SARS-CoV-1 comparten la proteína Spike (S) común. La endocitosis del virus SARS-CoV-2 en las células diana depende del reconocimiento de l receptor ECA -

2 por parte de la proteína S viral y el SARS-CoV-2 tiene una mayor afinidad por el receptor que el SARS-CoV-1.

Dentro del testículo, ECA -2 se expresa principalmente en las células de Leydig, células de Sertoli y espermatogonias. La expresión de ECA – 2 en los testículos varía con la edad y los hombres de 30 años tenían la expresión más alta de ECA – 2. Por lo cual, los testículos son un objetivo potencial del SARS-CoV-2 y podrían afectar de forma negativa la fertilidad masculina. Otro tema importante es que una vez que el virus está presente en el semen, los espermatozoides que expresan ECA – 2 también puede estar infectados por SARS-CoV-2. Una infección viral de las células requiere cofactores, en particular la proteína serina proteasa transmembrana (TMPRSS2), que desempeña un papel vital en la mejora de la entrada del SARS-CoV.2 al preparar la proteína S. Aunque las espermatogonias y los espermatozoides expresan TMPRSS2, no se observa una alta co-expresión de las dos proteínas en células testiculares.

Según evidencia actual, no es posible concluir que el SARS-CoV-2 infecte las células testiculares directamente al interactuar con ECA – 2 u otros receptores.

Posibles mecanismos que afectan la reproducción masculina por infección SARS-CoV-2

- a. Invasión viral directa de las células germinales y propagación de los virus a través de la transmisión sexual ³²
- b. Virus que afectan la endocrinología reproductiva necesaria para mantener las características sexuales ³²
- c. Respuesta inflamatoria inducida por una infección viral secundaria que afecta gravemente a los testículos ³²
- d. Fiebres provocadas por infecciones virales que interfieren con la fisiología reproductiva normal ³²

Los mecanismos anteriormente descritos por lo general coexisten y tienen un efecto sinérgico en la mediación del deterioro. El sistema reproductivo masculino también puede verse afectado por los medicamentos que se utilizan para tratar la infección viral, siendo principal motivo el efecto gonadotóxico de los medicamentos, como los glucocorticoides y los interferones. ³²

Orquitis mediada por SARS-CoV-2

Barrera hematotesticular confiere un microambiente privilegiado inmunitario aislado para los espermatozoides en los testículos. ³²

Una infección grave inducida por una infección puede interrumpir la BHE y provocar una orquitis que afecta a la función testicular y fertilidad masculina.

Se ha demostrado que el SARS-CoV-1 puede causar orquitis grave con células germinales muy dañadas, pocos espermatozoides maduros, membranas basales engrosadas e infiltración de leucocitos. No se encontró SARS-CoV-1 en los testículos por lo que se supone que la infección directa no causa el daño en la fertilidad masculina, lo que causa este daño es la respuesta inflamatoria.³²

Disfunción eje hipotálamo - pituitaria - gonadal

Se realizaron estudios previos en pacientes masculinos infectados con SARS-CoV-1 en los cuales se encontró hormona luteinizante elevada, hormona folículo estimulante, prolactina y estradiol, progesterona y testosterona disminuida. Pacientes con COVID-19 presentaron estas anomalías. Se realizó un estudio de cohortes de 45 hombres infectados por COVID – 19, 68.6 % y 48.6 % de los pacientes tuvieron niveles bajos de testosterona y niveles de dihidrotestosterona, respectivamente. En comparación con los pacientes en remisión, 31 pacientes en unidad de cuidados intensivos (o fallecidos) tuvieron valores mayores de LH, niveles de testosterona total y testosterona libre que sugiere hipogonadismo en pacientes gravemente enfermos.³²

Varios estudios indican una correlación inversa entre los niveles de Testosterona y los factores inflamatorios.³²

Se realizó un estudio retrospectivo de un solo centro en el cual se incluyeron 119 pacientes y se reportó que los pacientes masculinos no tenían diferencias en los niveles séricos de Testosterona en comparación con los controles, pero tenían niveles elevados de LH y una proporción significativamente menor de Testosterona/LH. Se encontró una

correlación negativa entre las relaciones Testosterona/LH y los marcadores inflamatorios. En conjunto, estos hallazgos sugieren un impacto de la infección por SARS-CoV-2 en el eje Hipotálamo-Hipofisis-Gonadal y destaca el papel de la inflamación.³²

Fiebre causada por COVID-19 ¿Afecta la espermatogénesis?

Se han encontrado en varios estudios la disminución del número de espermatozoides y una mayor fragmentación del DNA de los espermatozoides en hombres que se recuperan de COVID-19. 4 pacientes con infección moderada y fiebre habían deteriorado la calidad del esperma, pero si esto se debió a inflamación o fiebre.

La fiebre asociada con infecciones tiene un impacto adverso en la espermatogénesis, este solamente es temporal y la calidad del esperma, pero por lo general no provoca un daño irreversible en la fertilidad masculina. El efecto adverso sobre los espermatozoides se caracteriza por concentraciones disminuidas, morfología alterada, motilidad disminuida y mayor fragmentación del DNA. Estos efectos adversos pueden persistir durante meses después del final de la fiebre.

En pacientes COVID – 19, la fiebre es uno de los síntomas más comunes, pero a menudo se ve empequeñecido por otras manifestaciones de la enfermedad.

La disminución de la calidad espermática puede persistir por lo cual los hombres que se recuperan de COVID – 19 deben ser valorados para determinar la calidad ellos gametos y la disminución de la fertilidad.

Mecanismo directo por el cual los coronavirus inducen daño ADN

Aún quedan por conocer múltiples aspectos sobre biología SARS-CoV-2, sin embargo, describiremos varios mecanismo que se han investigado en los coronavirus que podrían conducir directamente al daño del ADN en el huésped.

Se ha descrito que la proteína no estructural nsp13 de ambos SARS-CoV-2 y virus de la bronquiolitis infecciosa (VBI) interactúan con ADN polimerasa δ , lo que provoca tensión en la replicación del ADN, daño en el mismo, fosforilación de histonas H2AX y detención del ciclo celular. La eficacia de replicación VBI en las células epiteliales pulmonares depende de la inducción de mecanismos de reparación del ADN, principalmente la vía dependiente de ART.²⁴

La expresión de la proteína no estructural nsp13 es suficiente para inducir estrés y daño en la cadena DNA, incluso en ausencia de otros componentes virales o replicación viral. **(Anexo Fig.2)** Existe la hipótesis que los coronavirus inducen el estrés en la cadena de replicación de DNA para inducir la detención del ciclo celular en la fase S, lo que lleva a una mayor absorción de los metabolitos necesarios para la replicación viral.²⁴

La DNA polimerasa δ es una de las enzimas más importante para la estabilidad del genoma, ya que es la principal polimerasa implicada en la síntesis de la segunda cadena replicativa de DNA y es una de varias enzimas implicadas en los mecanismos de reparación del DNA.²⁴

Es importante destacar que la proteína no estructural nsp13 del SARS-CoV-2 son idénticos en un 99,8 %, con solo una única mutación de isoleucina 570 a valina, lo que

indica que este mecanismo podría ser inducido de manera similar por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2.²⁴

Se realizó un estudio más reciente en el cual se encontró infección por SARS-CoV-2 induce la sobreexpresión de ART y CHK1 en huéspedes virales de células Vero E6.

Este efecto acompaña de un aumento de los niveles de fosforilación de ART, CHK1 y H2AX. A nivel genómico, la infección por SARS-CoV-2 resultó en un acortamiento de los telómeros, que es un marcador documentado de la senescencia celular. Por lo tanto, se demuestra que estrés en la cadena de la horquilla de replicación y la desregulación de ART son mecanismos comunes compartidos por los coronavirus, incluido el SARS-CoV-2.²⁴

En un informe de caso de un paciente con COVID-19 y Sd. Lynch, que es una enfermedad del colon que implica una deficiencia característica de la vía de la reparación del DNA, se informó que el paciente eliminó partículas virales durante 54 días, lo que se considera un tiempo prolongado de excreción viral. Por lo cual, se cree que el potencial de replicación del SARS-CoV-2 está influenciado por el estado subyacente de la homeostasis de reparación del DNA. Estos estudios plantean la posibilidad de que si el sistema inmunitario no destruye algunas células infectadas por el SARS-CoV-2, la expresión de nsp13 podría promover el daño continuo del ADN a largo plazo.²⁴

¿SARS-CoV-2 causa fragmentación ADN?

Se presento un gran hallazgo en la investigación de la fertilidad masculina en donde se encontró que los testículos muestran casi las expresiones más altas de ARNm y proteína ECA – 2 entre varios tejidos corporales, principalmente en las células de los conductos seminíferos, espermatogonias, células de Leydig y Sertoli.³⁰

Se han estudiado diferentes vías por las cuales el virus puede llevar a la interrupción de la fertilidad. Activan las vías sensibles a los oxidantes a través de respuestas inflamatorias, lo que induce el estrés oxidativo. En las infecciones por SARS-CoV, se ha informado que la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno puede desencadenar principalmente el NF- κ B (factor nuclear kappa-cadena-ligera-activadora de las células B) activador TLR – 4. Estimula la liberación de citocinas lo que provoca un aumento de la respuesta inflamatoria. Se ha informado que el virus puede causar orquitis que conduce a estrés oxidativo, alteraciones espermatogénicas, apoptosis de células germinales y por lo tanto reducción de la calidad del semen.³⁰

Además, el SARS-CoV-2 provoca estrés psicológico, ruta importante hacia estrés oxidativo sistémico. Se encuentra una relación directa de la infección por SARS-CoV-2 y el estrés oxidativo, los medicamentos antivirales como la ribavirina, utilizados para el tratamiento de COVID-19, inducen estrés oxidativo, disminuyen el nivel de testosterona, alteran la espermatogénesis, reducen el recuento de espermatozoides y causan anomalías en los espermatozoides.³⁰

¿Cuáles son los parámetros seminales normales según la Organización Mundial de la Salud?

pH eyaculado

El pH en la eyaculación depende de la contribución relativa de la secreción prostática ácida y la secreción vesicular seminal alcalina. Un valor de pH inferior a 7.2 puede ser indicativo de una falta de líquido vesicular seminal alcalino. También puede ser debido a la contaminación de la orina. El interés clínico del pH del eyaculado tiene un valor bajo. Si se evalúa el pH, debe hacerse en un tiempo uniforme, preferiblemente 30 minutos después de la recolección, pero en cualquier caso, dentro de la hora de la eyaculación.³⁴

Volumen espermático

La medición precisa del volumen es esencial en cualquier evaluación por que brinda información sobre las funciones secretoras de las glándulas sexuales auxiliares. También es necesaria una evaluación de confiabilidad del volumen del eyaculado para calcular el número total de espermatozoides, el número total de células no espermáticas en el eyaculado y las cantidades totales de marcadores bioquímicos.³⁴

El Manual de Laboratorio de la OMS (6ª edición) para el examen y procesamiento de semen humano toma como un valor normal un volumen mayor o igual a 1.4 mL.

Número Total de Espermatozoides y volumen espermático

El número total de espermatozoides por eyaculado y la concentración de espermatozoides están relacionados tanto con el tiempo hasta el embarazo como con las tasas de embarazo, y son pronóstico de la concepción.³⁴

El número de espermatozoides en el eyaculado se calcula a partir de la concentración de espermatozoides y el volumen del eyaculado. Para eyaculaciones normales, cuando el tracto masculino no está obstruido y el tiempo de abstinencia es breve, el número de espermatozoides se correlaciona con el volumen testicular y, por lo tanto, es una medida de la capacidad de los testículos para producir espermatozoides, la permeabilidad del tracto masculino y, potencialmente, el número de espermatozoides transferidos a la mujer durante el coito.³⁴

La concentración de espermatozoides en el eyaculado está relacionada con las tasas de fertilización y embarazo, está influenciada por el volumen de las secreciones de las vesículas seminales y la próstata y no es una buena medida de función testicular.³⁴

El Manual de Laboratorio de la OMS (6ª edición) para el examen y procesamiento de semen humano toma como un valor normal una concentración espermática mayor o igual a 16 millones/mL y una concentración total > o igual a 39 millones/mL.

Motilidad progresiva, no progresiva e inmóviles

El grado de motilidad progresiva de los espermatozoides está relacionado con las tasas de embarazo. El número total de espermatozoides progresivamente móviles en el eyaculado tienen importancia biológica. Se obtienen multiplicando el número total de espermatozoides en el eyaculado por el porcentaje de células progresivamente móviles. La velocidad de los espermatozoides móviles depende de la temperatura. Por lo tanto, es esencial estandarizar la temperatura durante la evaluación de la motilidad. Se requiere que el microscopio esté equipado con una platina de objeto de temperatura controlada, que los portaobjetos y cubreobjetos del microscopio estén precalentados, y que la

muestra también se caliente a 37°C antes de la evaluación. Estos aspectos se cumplen fácilmente cuando la muestra se licua en una incubadora a 37°C. La motilidad no progresiva se refiere a patrones de movimientos activos de la cola con ausencia de progresión – es decir, nadar en círculos pequeños, la fuerza flagelar desplaza la cabeza menos de 5 μm (una longitud de cabeza), desde el inicio señalar el punto final y los espermatozoides inmóviles refiere a sin movimiento de cola activos.³⁴

El Manual de Laboratorio de la OMS (6ª edición) para el examen y procesamiento de semen humano toma como una valor normal movilidad total (progresivos + no progresivos) mayor o igual a 42% y una motilidad progresiva mayor o igual a 30 %.

Vitalidad del espermática

La vitalidad de los espermatozoides, estimada mediante la evaluación de la integridad de la membrana de las células, se puede determinar de forma rutinaria en todos los eyaculados, pero no es necesario cuando al menos 40 % de los espermatozoides son móviles. Muestras con poca motilidad, la prueba de vitalidad es importante para discriminar entre espermatozoides muertos inmóviles y espermatozoides vivos inmóviles. Si tenemos presencia de una gran cantidad de células vivas pero inmóviles puede ser indicativa de los defectos estructurales en el flagelo; un alto porcentaje de células inmóviles y muertas puede indicar patología del epidídimo o una reacción inmunológica debida a una infección.³⁴

El porcentaje de espermatozoides vivos se valora identificando aquellos con una membrana celular intacta, por exclusión de colorante (las células muertas tienen membranas plasmáticas dañadas que permiten la entrada de colorantes impermeables a la membrana) o por hinchazón hipotónica. La prueba recomendada para uso diagnóstico es la prueba eosina-nigrosina.³⁴

La vitalidad de los espermatozoides debe evaluarse cuanto antes después de la licuefacción de la muestra de semen, preferiblemente a los 30 minutos, pero en cualquier

caso, dentro de la primera hora de la eyaculación para disminuir los efectos nocivos de la deshidratación o los cambios de temperatura sobre la vitalidad.³⁴

Determinar la porción de espermatozoides que están vivos e inmóviles.³⁴

Restar la porción móvil (suma de rápido, lento y no progresivo) de la porción con vitalidad.

No existe un límite exacto, pero si más del 25-30% de todos los espermatozoides están vivos e inmóviles, la causa puede ser un problema ciliar genético y, por lo tanto, es probable que no sea posible mejorar la motilidad de los espermatozoides con ningún tratamiento médico.³⁴

El Manual de Laboratorio de la OMS (6ª edición) para el examen y procesamiento de semen humano toma como un valor normal una vitalidad mayor o igual a 54 %.

Morfología espermática

El valor de la evaluación de la morfología del esperma humano no es solo el valor pronóstico limitado con respecto a los embarazos espontáneos o el resultado de técnicas de reproducción asistida, si no aún más la información diagnóstica sobre el estado funcional de los órganos reproductores masculinos, no es suficiente determinar únicamente la proporción de espermatozoides “normales”.³⁴

Se evalúa la morfología específica de cabeza, cuello/pieza intermedia y cola, la posible presencia de residuos citoplasmáticos anormales.³⁴

El Manual de Laboratorio de la OMS (6ª edición) para el examen y procesamiento de semen humano habla de una morfología normal 4 %.³⁴

¿Qué pasa con los parámetros seminales y el SARS-CoV-2?

Holtmann et al. fueron los primeros en informar el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en los parámetros seminales. Describieron 14 hombres con síntomas leves de COVID – 19, 4 con síntomas moderados de COVID – 19 y 14 controles: hombres sanos. Pacientes COVID – 19, la mediana de tiempo desde la resolución de los síntomas de COVID – 19 hasta la recolección de semen fue de 35 días para aquellos con síntomas leves y de 25 días para síntomas moderados. Los autores encontraron un impacto negativo en los pacientes infectados en cuanto a la concentración de espermatozoides, el recuento total y la motilidad progresiva total en comparación con los hombres control. Dos hombres con síntomas moderados de COVID – 19 fueron excluidos del análisis debido a criptozoospermia. Para los hombres con COVID – 19 que informaron fiebre, solo el recuento total de espermatozoides móviles fue significativamente más bajo que aquellos sin fiebre. Debido al pequeño tamaño de la muestra, la falta de análisis de semen antes de la infección por SARS-CoV-2 y el análisis de una sola muestra de semen de la infección por SARS-CoV-2, solo tenemos conclusiones limitadas de ese estudio con respecto al impacto del SARS-CoV-2 en parámetros seminales. Además, los autores informaron que los hallazgos pueden confundirse con ciertos medicamentos utilizados para tratar síntomas de COVID – 19, así como solo con la enfermedad febril.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia causada por SARS-CoV-2 se ha convertido en un desafío global de la salud. Para Abril 2021, más de 129 millones de personas se habían infectado a nivel mundial, estos casos fueron desde asintomáticos hasta una enfermedad grave que afecta a diferentes incluso múltiples órganos con síntomas variables.¹⁸

Han surgido múltiples dudas acerca el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en la fertilidad masculina de las cuales las más repetidas son si los testículos son objetivo del virus y como afecta la calidad espermática.²¹

Muy pocos estudios han evaluado el efecto de COVID-19 en parámetros espermáticos, por lo que en este trabajo se busca una respuesta a estas múltiples dudas que se han presentado conforme pasa el tiempo y pasa la pandemia.

Ya que este virus muy probablemente se vuelva endémico, conociendo las consecuencias a largo plazo de esta infección viral es importante el manejo en pacientes recuperados.²⁴

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles parámetros del espermograma se ven afectados posterior a infección por SAR-CoV-2?

JUSTIFICACIÓN

En Diciembre del 2019 se presentó el primer caso de neumonía atípica severa causa por SARS-CoV-2, el cual se describió en Wuhan, China. Desde entonces se a aprendido de este virus conforme va pasando el tiempo y de los efectos que tiene en los seres humanos.

Para el personal que trabaja con infertilidad, aún quedan muchas preguntas sin respuesta sobre el impacto que tiene SARS-CoV-2 en reproducción, específicamente en la salud reproductiva masculina. Por lo cual en este trabajo de investigación se pretende esclarecer el impacto que presenta el SARS-CoV-2 en la fertilidad masculina comparando los parámetros del espermograma y el porcentaje de fragmentación previo a la infección y posterior a la infección, este estudio se llevó a cabo de Noviembre del 2020 a Junio 2022 en Centro de Infertilidad de Chihuahua.

HIPÓTESIS

Posterior a la infección por SARS-CoV-2 todos los parámetros del espermograma se ven alterados, así como el porcentaje de fragmentación.

OBJETIVOS

Evaluar el impacto que tiene la exposición a SARS-CoV-2 en los parámetros de calidad seminal, así como en el porcentaje de fragmentación.

Secundarios

Conocer los datos de las diferentes variables que se presentan a continuación.

METODOLOGÍA

Sujetos material y métodos

Tipo y diseño de estudio

Se trata de un estudio de observacional, descriptivo, comparativo; de temporalidad retrospectiva. En el cual se pretende describir y comparar los valores medios del espermograma en los pacientes que han padecido infección por SARS-CoV-2 versus los valores esperados en la población general.

Población de estudio

Pacientes que se realizaron espermograma y porcentaje de fragmentación en Centro de Infertilidad de Chihuahua de Noviembre 2020 a Junio 2022.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes que se realizaron espermograma y/o porcentaje de fragmentación en Centro de Infertilidad de Chihuahua de Noviembre 2020 a Junio 2022.

Criterios de exclusión

1. Espermogramas que no cuentan con la información de enfermedad por SARS-CoV-2

2. Pacientes que no se realizaron espermograma después de la infección por SARS-CoV-2

Selección de la muestra

El cálculo de tamaño de muestra se realizó utilizando el programa Epidat versión 4.2, mediante el muestreo de estudio descriptivos. Se utilizó como referencia la literatura considerando:

- Confianza: 95%
- Poder: 80%
- Radio: 1
- Riesgo en no expuestos: 15%
- Riesgo en expuestos: 80%

Como resultado de estos valores se consiguió un tamaño de muestra de 80 sujetos.

Variables

	TIPO DE VARIABLE	Definición Operacional
Infección SARS-CoV-2	Independiente	Antecedente de infección por SARS-CoV-2.
Edad	Independiente	Años transcurridos desde el nacimiento hasta el día de obtención de la muestra.
Días de abstinencia	Independiente	Tiempo transcurrido en abstinencia.
Volumen	Dependiente	Volumen obtenido en mL.
Cuenta	Dependiente	Cuenta.
Cuenta total	Dependiente	Cuenta total.
Móviles progresivos	Dependiente	Cuenta de móviles.
Móviles no progresivos	Dependiente	Cuenta de móviles no progresivos.
Inmóviles	Dependiente	Cuenta de inmóviles.
Cuenta total móvil	Dependiente	Cuenta de móviles.
Normales	Dependiente	Cuenta total de normales.
Vitalidad	Dependiente	Vitalidad de espermatozoides

Todos los espermogramas y porcentajes de fragmentación se realizaron en Centro de Infertilidad de Chihuahua, a partir de Noviembre 2020 se preguntó a los pacientes si habían cursado con COVID-19, en que fecha, si tuvieron algún tratamiento y si fueron hospitalizados.

Análisis estadístico

Los datos se capturarán en el programa Microsoft Excel versión 2017. Los datos generales de las pacientes se recolectaron en una plantilla de datos de la cual se diseñó una base de datos para almacenar toda la información de interés relacionada con las pacientes para esta finalidad. El análisis estadístico de los datos se realizará con el programa SPSS, de donde se obtuvieron los gráficos, cuadros y análisis correspondientes a las variables estudiadas y que siguieron la lógica de su distribución y clasificación.

Riesgos y Beneficios

No se encuentran riesgos en este estudio ya que se trata de un estudio retrospectivo, transversal, comparativo y observacional.

Los beneficios que presentan en este estudio es determinar si tenemos algún cambio en los parámetros del espermograma

Recursos

Humanos, físicos y financieros

- **Humanos:** residente 2o año de Biología de la reproducción en Centro de Infertilidad de Chihuahua. Personal médico adscrito del Departamento de Biología de la reproducción en Centro de Infertilidad de Chihuahua. Así como todo el personal de laboratorio.
- **Físicos:** Instalaciones Centro de Infertilidad de Chihuahua. Una laptop para la valoración y recopilación de los datos.

Consideraciones éticas

La confidencialidad de la información obtenida asegurará la discreción de los datos de los pacientes que participen, no agregando el nombre del paciente a este estudio, se utilizarán solamente iniciales de sus nombres.

Toda investigación médica que se realizó en este estudio y en Gestare Star Medica en donde se aplican los principios vertidos en la Declaración de Helsinki. Todos los protocolos son revisados de forma independiente y libre de conflicto de interés por un comité de expertos que atiende que cada estudio cumpla con los principios éticos de respeto al individuo, beneficencia (reducir al mínimo los riesgos y buscando siempre el bienestar del individuo) y justicia (participación equitativa de todos los sujetos candidatos a estudio de investigación).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Mayo 20022	Mayo 2022	Junio 2022	Junio 2022	Junio 2022	Julio 2022	Julio 2022	Agosto 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022
Inicio de Anteproyecto	X									
1ª revisión		X								
Corrección final										X
Entrega al comité local de investigación	X									
Inicio real del estudio	X									
Recolección de datos						X	X	X	X	
Captura de datos										
Análisis de datos								X	X	
Resultados preliminares									X	
Conclusiones y recomendaciones										X
Informe final										X
Presentación en evento académico										

RESULTADOS

El estudio comprendió a los pacientes que acudieron al Centro de Infertilidad de Chihuahua de Noviembre 2020 a Junio 2022, a quienes se realizó análisis de espermograma y porcentaje de fragmentación.

Durante los dos años que contempló el periodo de estudio se recabó la información de pacientes masculinos, mayores de edad, que contaban con antecedente de infección por SARS-CoV-2. Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

En relación a las variables demográficas la población estudiada se compuso de 63 casos; la edad promedio de los pacientes fue de 36.56 ± 6.81 años, la media de días de abstinencia previo al estudio fue de 3.86 ± 2.13 días; el volumen promedio de la muestra fue de 2.37 ± 1.15 mL.

Se consideran como variables: cuenta, cuenta total, móviles progresivos, móviles no progresivos, inmóviles, cuenta total de motilidad, total de normales, vitalidad, porcentaje de fragmentación en los casos que se presentó la variable. Los resultados se presentan a continuación considerando la media para la población general y su comparación con los valores normales esperados en población sin antecedente de infección por SARS-CoV-2.

Variables	Población (n=63)	Valores normales
Edad	36.56 ± 6.81	
Abstinencia	3.86 ± 2.13	
Volumen	2.37 ± 1.15	≥ 1.4
Concentración espermática	72.16 ± 50.17	≥ 16
Concentración espermática total	161.89 ± 112.17	≥ 39
Móviles progresivos	32.24 ± 12.88	≥ 30
Móviles no progresivos	17.08 ± 9.76	
Inmóviles	50.68 ± 14.80	
Motilidad total	49.16 ± 14.65	≥ 42
Cuenta total mótil	85.56 ± 73.58	
Total de normales	2.52 ± 1.46	≥ 4
Vitalidad	66.84 ± 12.67	

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Además se realizó una comparación diferenciando los grupos de acuerdo al tiempo transcurrido desde la infección por SARS-CoV-2, diferenciando entre uno, dos y tres meses.

Al realizar la comparación de las medias podemos observar una diferencia entre los valores del primer mes en y los presentados en el segundo y tercero, con una media de volumen menor, 2.16 en comparación de 2.12 y 2.70; así como en la concentración espermática 62.11 vs 70.18 y 79.94, y en la concentración espermática total 134.85 vs 140.48 y 195.83, respectivamente.

De la misma forma al considera la cuenta de móviles progresivos se observan valores de media inferiores en el primer mes 29.31 y con un aumento gradual en el segundo mes 34.19, para una ligera disminución en el tercer mes 32.46. Además, se observa una mayor media en la cuenta de inmóviles en el primer mes siendo de 55.56 vs 47.14 y 50.54 respectivamente.

Esta diferencia y aumento progresivo se observa también al revisar la media de cuenta total motil siendo en el primer mes de 64.22 vs 76.27 y 106.18 en segundo y tercer mes respectivamente.

Al considera número de total normales se observan valores de media inferiores en el primer mes 2.69 y con un aumento gradual en el segundo mes 2.71, para una ligera disminución en el tercer mes 2.27.

Variables	1 (n=16)	2 (n=21)	3 (n=26)	p
Volumen	2.16 ± 0.98	2.12 ± 0.99	2.70 ± 1.32	0.171
Concentración espermática	62.11 ± 35.18	70.18 ± 55.50	79.94 ± 53.89	0.529
Concentración espermática total	134.85 ± 87.84	140.48 ± 100.36	195.85 ± 128.32	0.130
Móviles progresivos	29.31 ± 14.49	34.19 ± 11.14	32.46 ± 13.33	0.526
Móviles no progresivos	15.13 ± 7.46	18.67 ± 11.81	17.00 ± 9.31	0.557
Inmóviles	55.56 ± 12.67	47.14 ± 14.66	50.54 ± 14.30	0.233
Motilidad total	44.44 ± 12.67	52.38 ± 14.31	49.46 ± 15.79	0.265
Cuenta total mótil	64.22 ± 45.33	76.27 ± 60.16	106.18 ± 92.14	0.156
Total de normales	2.69 ± 1.74	2.71 ± 1.61	2.27 ± 1.15	0.521
Vitalidad	42.25 ± 35.60	29.33 ± 35.38	30.00 ± 34.81	0.467

Fuente: Elaboración propia, 2023.

El análisis de vitalidad se realizó considerando 31 casos, ya que el resto se excluyó por falta de información de esa variable. Las variaciones respecto al mes de presentación no muestran una diferencia significativa, sin embargo debe considerarse el menor tamaño de la muestra.

Variables	1 (n=10)	2 (n=9)	3 (n=12)	p
Vitalidad	67.60 ± 14.45	68.44 ± 10.89	65.00 ± 13.20	0.816

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Se compararon también las diferencias en las variables de acuerdo a la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, de acuerdo a la variable de hospitalización.

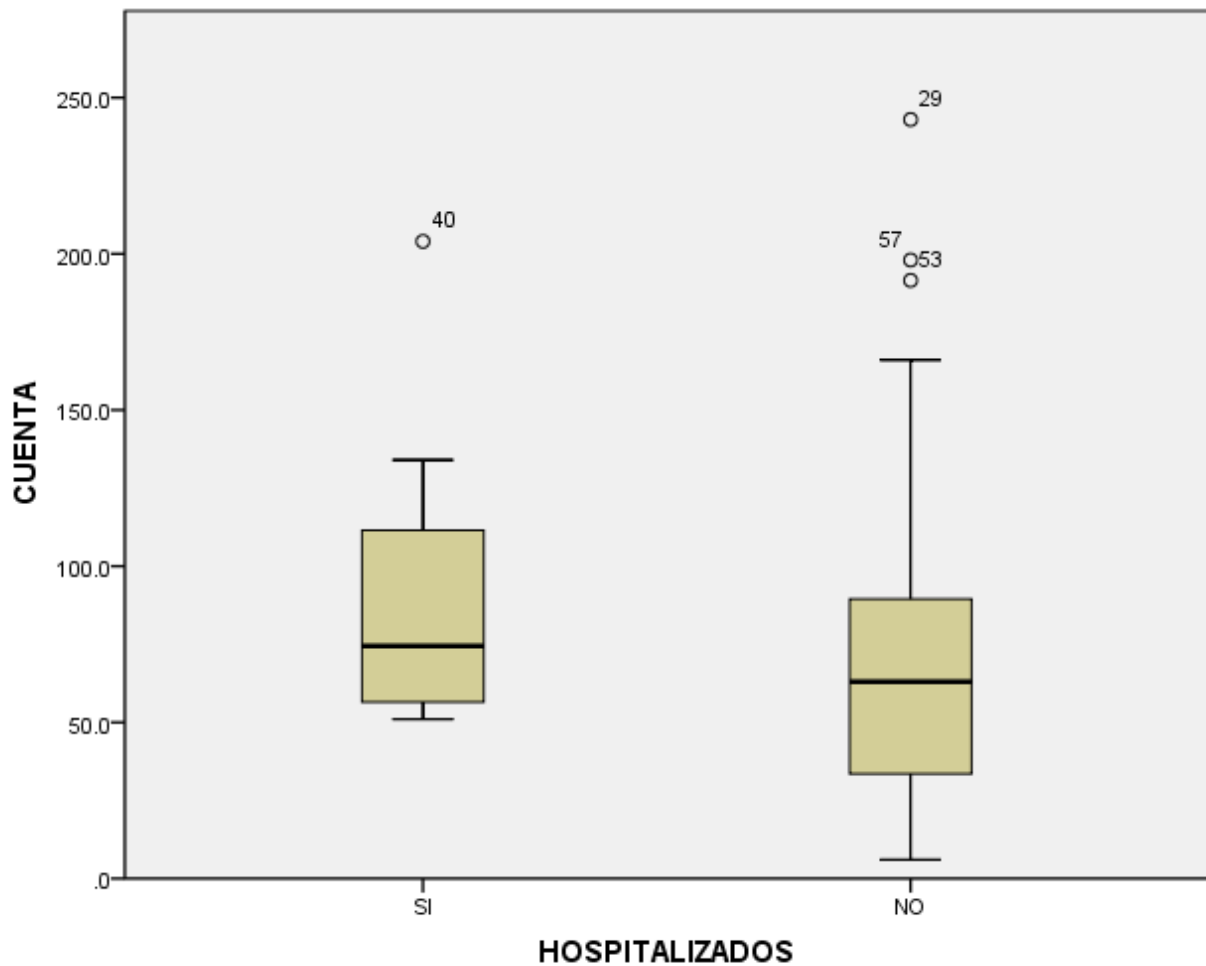
Variables	Hospitalizado (n=8)	Ambulatorio (n=55)	p
Edad	38.25 ± 9.64	36.31 ± 6.38	0.029
Abstinencia	3.38 ± 1.50	3.93 ± 2.21	0.549
Volumen	2.16 ± 0.71	2.40 ± 1.21	0.278
Concentración espermática	92.50 ± 52.71	69.20 ± 49.59	0.843
Concentración espermática total	191.42 ± 85.47	157.60 ± 115.55	0.399
Móviles progresivos	30.38 ± 9.99	32.51 ± 13.31	0.253
Móviles no progresivos	22.50 ± 14.14	16.29 ± 8.86	0.035
Inmóviles	47.13 ± 13.73	51.20 ± 15.00	0.611
Motilidad total	52.88 ± 13.73	48.62 ± 14.82	0.644
Cuenta total mótil	106.74 ± 70.74	82.47 ± 74.09	0.779
Total de normales	3.00 ± 1.51	2.45 ± 1.46	0.615
Vitalidad	31.63 ± 34.43	33.07 ± 35.18	0.543

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Se describe también el hallazgo encontrado de fragmentación en tres casos. No se encontraron casos de fragmentación en el grupo del primer mes; en el segundo mes se presentaron dos casos con 40.8 y 43.6% respectivamente. En el tercer mes se encontró

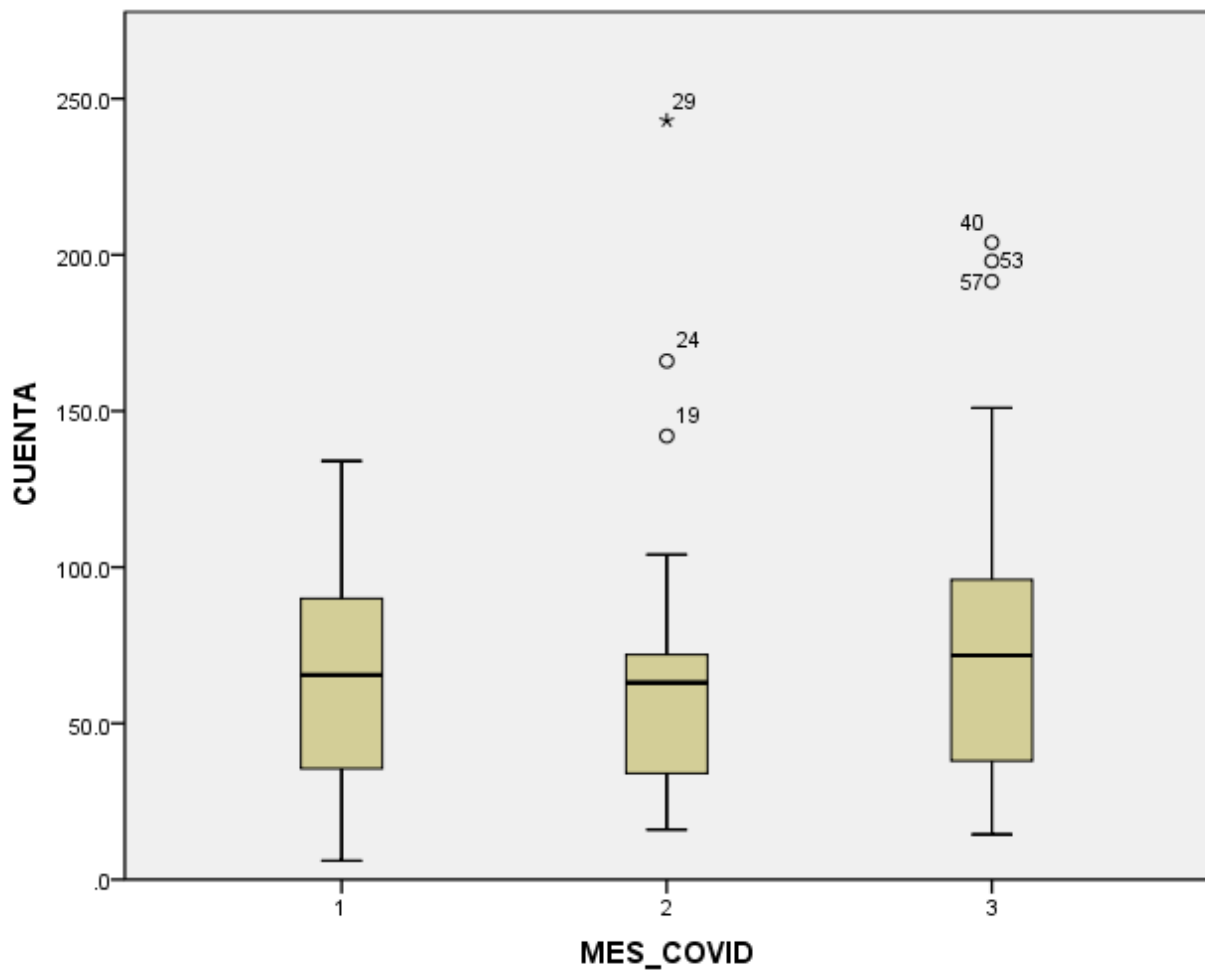
fragmentación en 1 caso con 30.2% de fragmentación. Todos los casos refirieron infección por SARS-CoV2 que no requirió hospitalización.

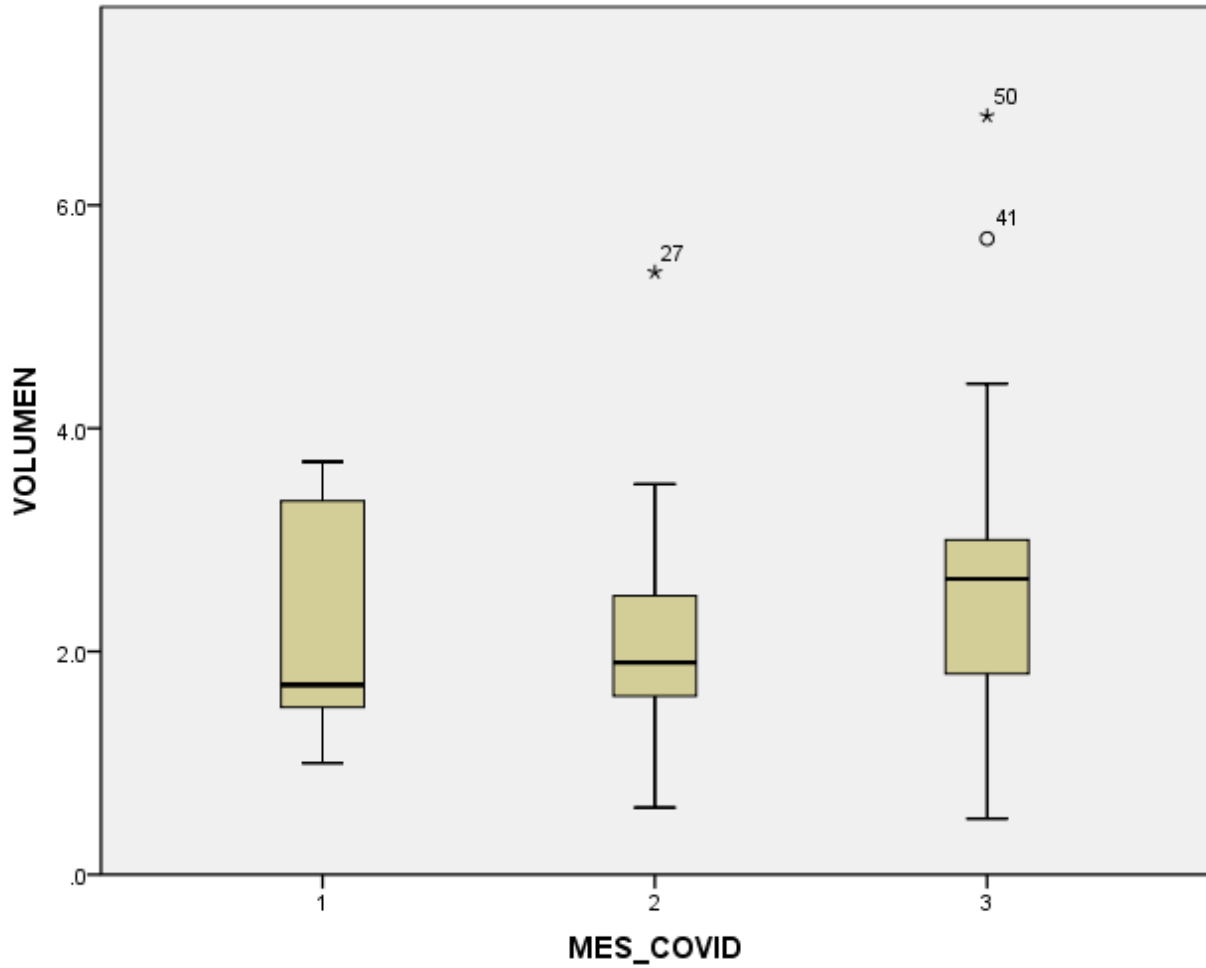
Se realizó una comparación entre la concentración espermática en los pacientes con infección de SARS-CoV-2 que requirieron hospitalización y aquellos que se mantuvieron ambulatorios. Encontrando una mayor frecuencia de valores fuera de rango en pacientes ambulatorios, esta diferencia no fue significativa. Además de encontrarse una media no significativamente menor, lo cual puede explicarse por el tamaño reducido de la muestra.



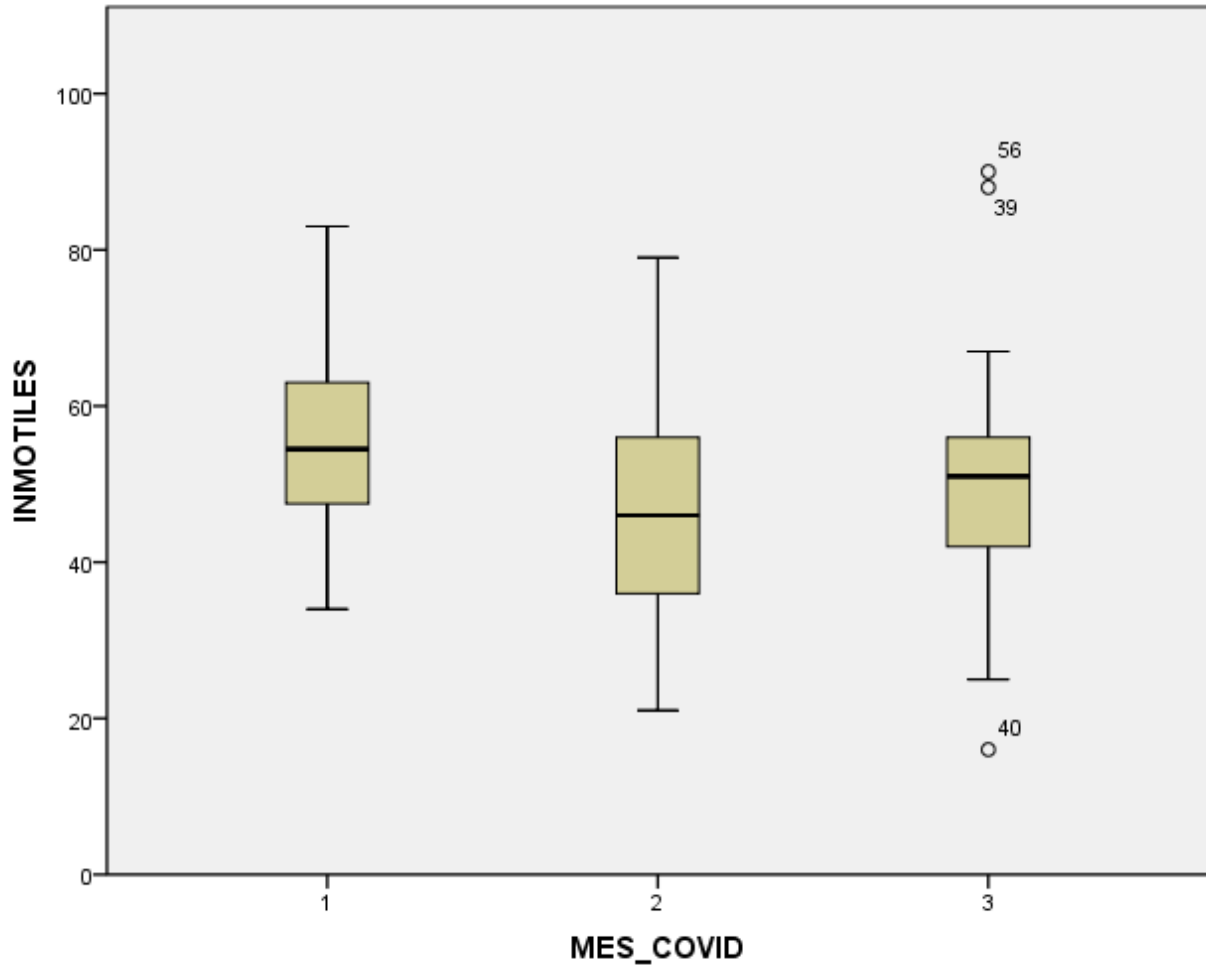
La diferencia de medias, como se observa en el gráfico a continuación, no fue significativa para la concentración espermática considerando el tiempo transcurrido desde la infección por SARS-CoV-2.

En relación a la comparación entre los volúmenes de muestra, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo se puede observar gráficamente un mayor volumen medio en el grupo cuya muestra se obtuvo 3 meses posteriores a la infección.



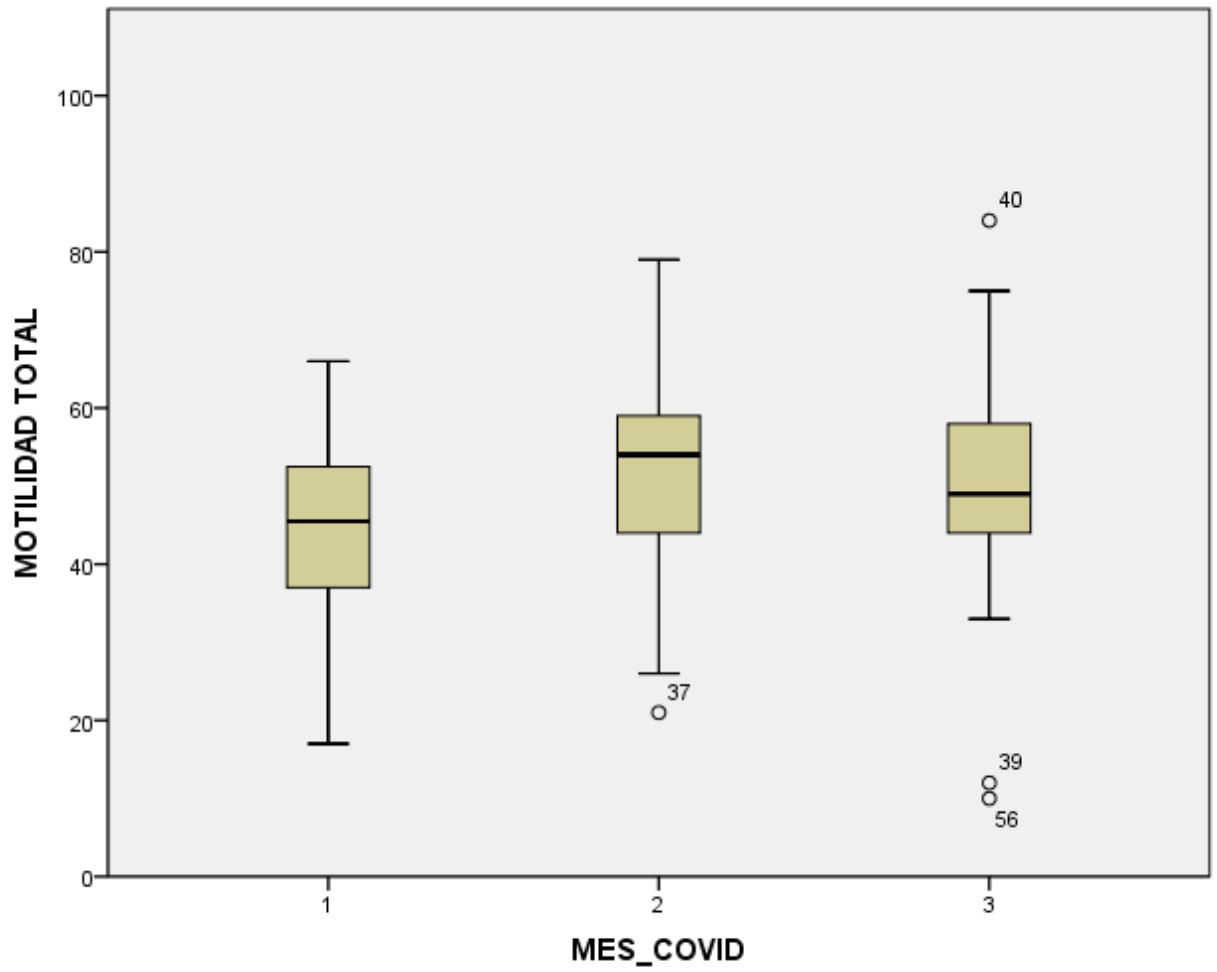


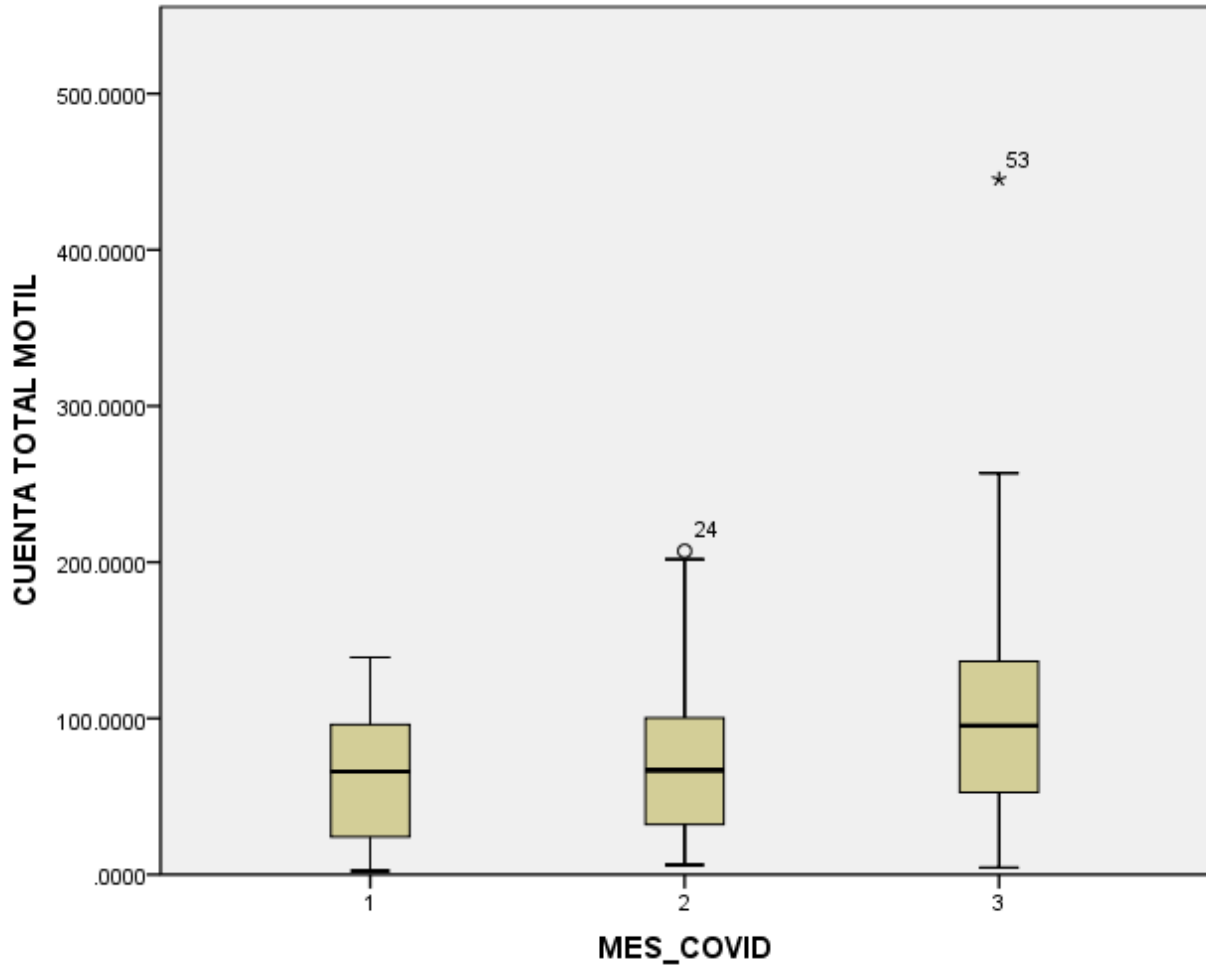
De la misma forma se comparó la cantidad de inmuebles en los tres grupos, a pesar de no encontrar una diferencia estadísticamente significativa, se observa un cambio en la tendencia del grupo que fue analizado un mes posterior a la infección con una media mayor de inmuebles al resto de los grupos.



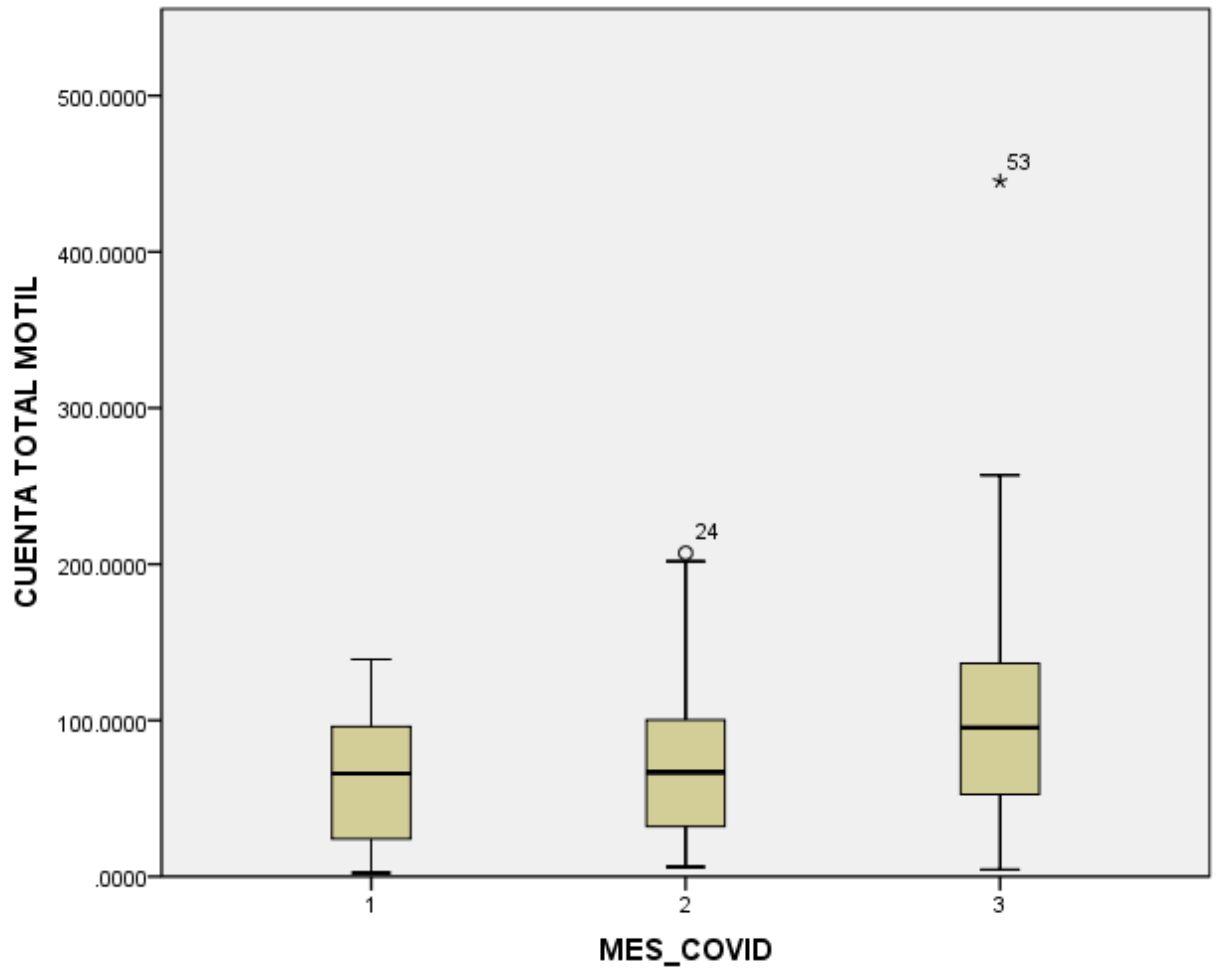
Al considerar la comparación de motilidad total entre los grupos de acuerdo al tiempo transcurrido desde la infección por SARS-CoV-2, se observa una mayor motilidad en el grupo con 2 meses de infección, mientras que el grupo de 3 meses presenta una mayor frecuencia de frecuencia fuera del rango medio.

La variable de motilidad total, tampoco ofreció valores estadísticamente significativos sin embargo se observa, resultados similares a los de inmovilidad, con valores fuera de rango en el grupo de 3 meses.





Por último variable total de normales, es la que más se acerca a resultados estadísticamente significativos, siendo esta media mayor en el grupo de 2 meses posterior al padecimiento.



CONCLUSIONES

En este estudio se comprendieron 63 casos de pacientes post-COVID-19, en los cuales se realizó espermograma y/o porcentaje de fragmentación 1, 2 o 3 meses post infección. Se encontró evidencia de que la infección por el virus de SARS-CoV-2 causa efectos adversos parámetros espermáticos, específicamente en la concentración de espermatozoides.

El retorno de los parámetros espermáticos al estado basal puede tardar mucho tiempo, más de 3 o 4 meses. Por lo cual, desde el inicio de la pandemia se recomendó en diferentes artículos retrasar el manejo con Técnicas de Reproducción Asistida al menos 3 meses en hombres diagnosticados con COVID-19.

Se requieren estudios a más largo plazo, así como estudios analíticos observacionales comparativos (estudios que investigan los parámetros espermáticos antes y después de la infección) para garantizar la reversibilidad de los parámetros espermáticos en los pacientes infectados.

Pocos estudios han investigado los parámetros espermáticos en pacientes con SARS-CoV-2 por lo cual se necesitan estudios más amplios para investigar efectos perjudiciales tanto en la estructura como en la función de los espermatozoides en pacientes de SARS-CoV-2.

ANEXO

Fig. 1

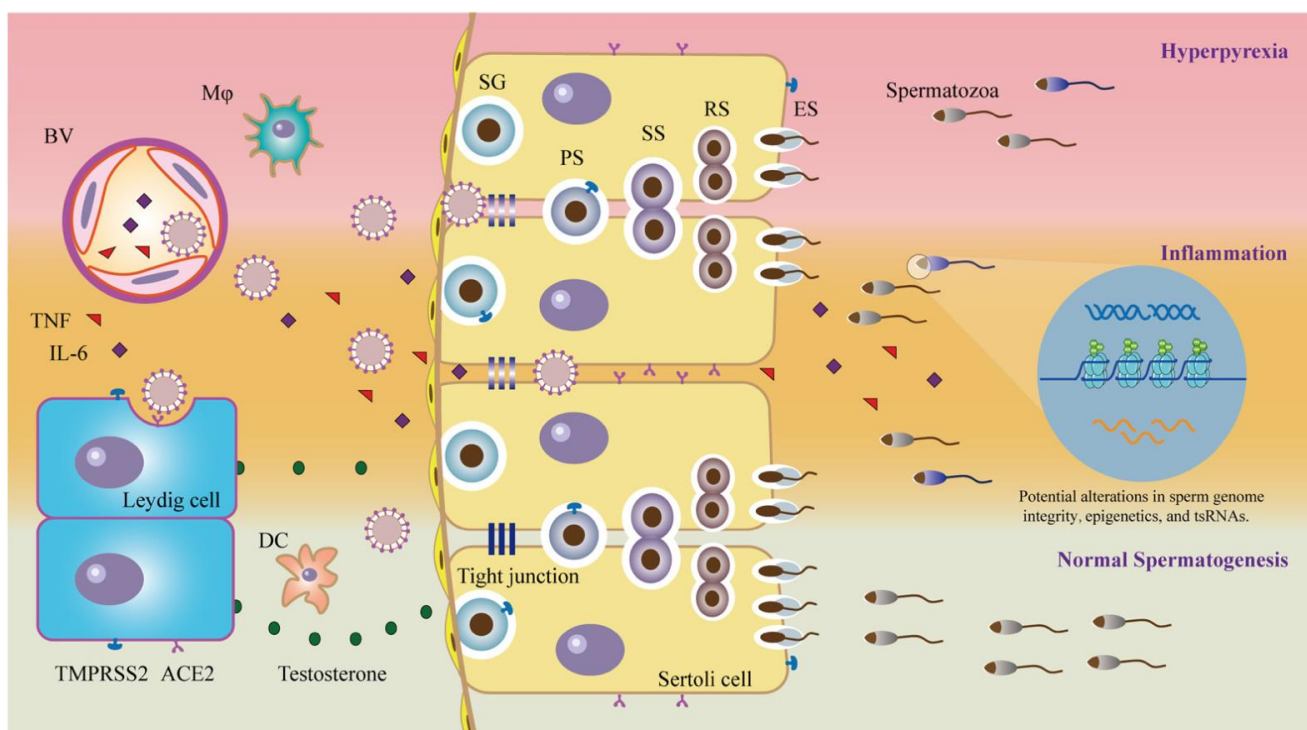


Figure 1 Potential routes of SARS-CoV-2 affecting male reproductive system. SARS-CoV-2 and high levels of cytokines may enter testicular tissue via hematogenous dissemination. LCs could be attacked by cytokines (or SARS-CoV-2 virus) which would influence testosterone secretion and spermatogenesis. Additionally, the BTB which normally prevents viral invasion is susceptible to the cytokine-mediated inflammation. The severe cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection could cause orchitis and epididymitis. Additional factors, including hyperpyrexia, inflammatory destruction of the BTB may increase the probability of virus crossing the BTB. Considering low co-expression of ACE2 and TMPRSS2 in SCs and germ cells, further investigations will be needed to determine the possibility of sexual transmission. Sperm DNA fragmentation, alterations in epigenome and sperm tsRNAs may be mediated indirectly by fever, inflammation, and psychological factors. Studies to investigate possible adverse effect on future pregnancies and progeny are also warranted. BV, blood vessel; Mφ, macrophage; DC, dendritic cell; SG, spermatogonia; PS, primary spermatocyte; SS, secondary spermatocyte; RS, round spermatid; ES, elongating spermatid.

Fig. 2

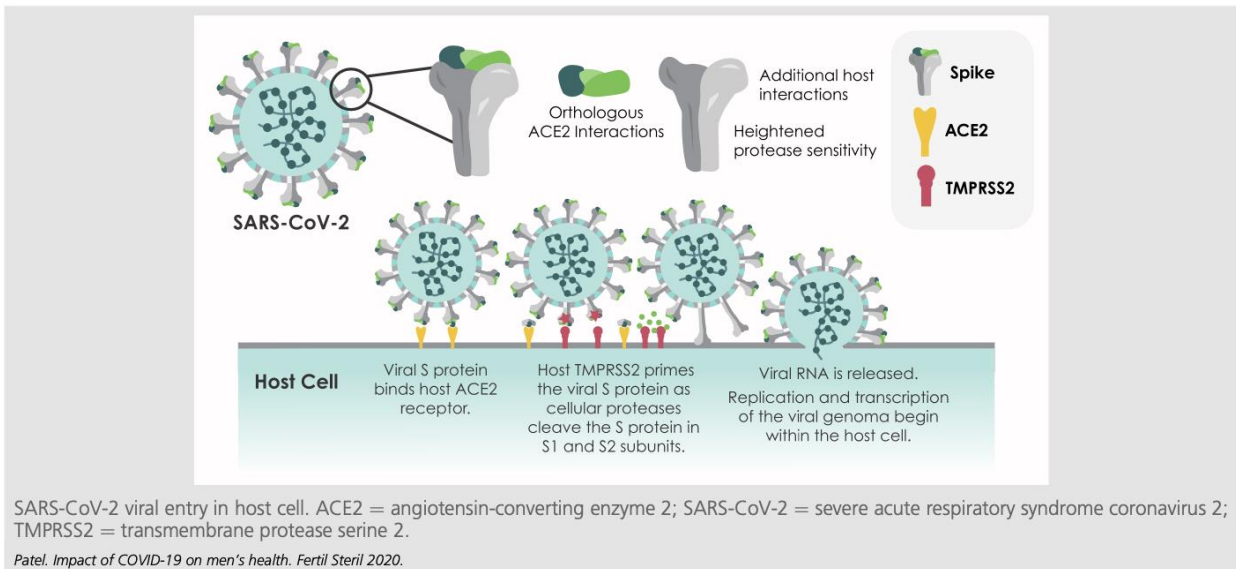
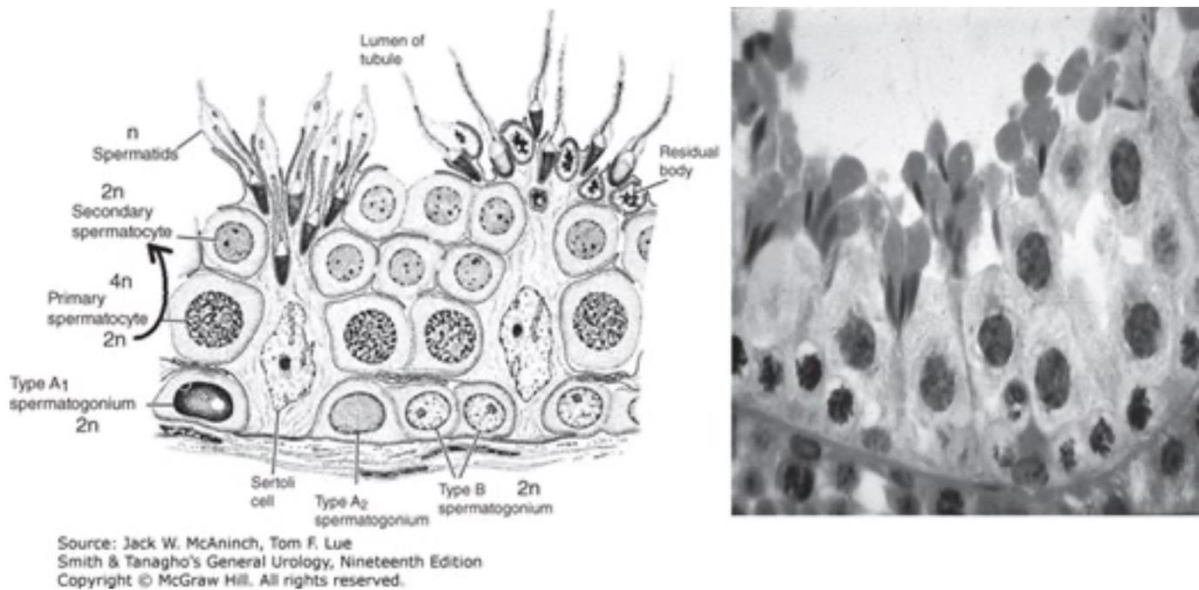


Fig. 3

Testicular germ cell maturation from spermatogonium to spermatid.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdelhamid, M., Fellah, A. A., Elmarghani, A., & Al Msellati, I. A. (2022). An Assessment of Men Semen Alterations in SARS-CoV-2: Is Fever the Principal Concern?. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 1–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00889-z>
2. Aitken R. J. (2021). COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission?. *Andrology*, 9(1), 48–52. <https://doi.org/10.1111/andr.12859>
3. Anifandis, G., Messini, C. I., Daponte, A., & Messinis, I. E. (2020). COVID-19 and fertility: a virtual reality. *Reproductive biomedicine online*, 41(2), 157–159. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.05.001>
4. Banihani S. A. (2022). Human semen quality as affected by SARS-CoV-2 infection: An up-to-date review. *Andrologia*, 54(2), e14295. <https://doi.org/10.1111/and.14295>
5. Batiha, O., Al-Deeb, T., Al-Zoubi, E., & Alsharu, E. (2020). Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. *Andrologia*, 52(9), e13791. <https://doi.org/10.1111/and.13791>
6. Bendayan, M., & Boitrelle, F. (2021). What could cause the long-term effects of COVID-19 on sperm parameters and male fertility?. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 114(4), 287. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab028>
7. Creta, M., Sagnelli, C., Celentano, G., Napolitano, L., La Rocca, R., Capece, M., Califano, G., Calogero, A., Sica, A., Mangiapia, F., Ciccozzi, M., Fusco, F., Mirone, V., Sagnelli, E., & Longo, N. (2021). SARS-CoV-2 infection affects the lower urinary tract

and male genital system: A systematic review. *Journal of medical virology*, 93(5), 3133–3142. <https://doi.org/10.1002/jmv.26883>

8. Delle Fave, R. F., Polisini, G., Giglioni, G., Parlavecchio, A., Dell'Atti, L., & Galosi, A. B. (2021). COVID-19 and male fertility: Taking stock of one year after the outbreak began. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica*, 93(1), 115–119. <https://doi.org/10.4081/aiua.2021.1.115>
9. Donders, G., Bosmans, E., Reumers, J., Donders, F., Jonckheere, J., Salembier, G., Stern, N., Jacquemyn, Y., Ombelet, W., & Depuydt, C. E. (2022). Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. *Fertility and sterility*, 117(2), 287–296. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.10.022>
10. Falahieh, F. M., Zarabadipour, M., Mirani, M., Abdiyan, M., Dinparvar, M., Alizadeh, H., Paktinat, S., & Hosseinirad, H. (2021). Effects of moderate COVID-19 infection on semen oxidative status and parameters 14 and 120 days after diagnosis. *Reproduction, fertility, and development*, 33(12), 683–690. <https://doi.org/10.1071/RD21153>
11. Gacci, M., Coppi, M., Baldi, E., Sebastianelli, A., Zaccaro, C., Morselli, S., Pecoraro, A., Manera, A., Nicoletti, R., Liaci, A., Bisegna, C., Gemma, L., Giancane, S., Pollini, S., Antonelli, A., Lagi, F., Marchiani, S., Dabizzi, S., Degl'Innocenti, S., Annunziato, F., ... Serni, S. (2021). Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Human reproduction (Oxford, England)*, 36(6), 1520–1529. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab026>
12. Guo, T. H., Sang, M. Y., Bai, S., Ma, H., Wan, Y. Y., Jiang, X. H., Zhang, Y. W., Xu, B., Chen, H., Zheng, X. Y., Luo, S. H., Xie, X. F., Gong, C. J., Weng, J. P., & Shi, Q.

- H. (2021). Semen parameters in men recovered from COVID-19. *Asian journal of andrology*, 23(5), 479–483. https://doi.org/10.4103/aja.aja_31_21
13. Haghpanah, A., Masjedi, F., Alborzi, S., Hosseinpour, A., Dehghani, A., Malekmakan, L., & Roozbeh, J. (2021). Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. *Andrologia*, 53(1), e13883. <https://doi.org/10.1111/and.13883>
14. Kamkar, N., Ramezanali, F., & Sabbaghian, M. (2018). The relationship between sperm DNA fragmentation, free radicals and antioxidant capacity with idiopathic repeated pregnancy loss. *Reproductive biology*, 18(4), 330–335. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2018.11.002>
15. Kargar-Abargouei E, Ghani E, Badeli-Sarkala H, Rarani M Z, Dastjerdi Z S, Firouzjaei S A et al . Male Infertility in infected patients with COVID-19: A Narrative Review. *Caspian J Reprod Med.* 2021; 7 (1) :1-7
URL: <http://caspijrm.ir/article-1-171-en.html>
16. Li, D., Jin, M., Bao, P., Zhao, W., & Zhang, S. (2020). Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA network open*, 3(5), e208292. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>
17. Li, H., Xiao, X., Zhang, J., Zafar, M. I., Wu, C., Long, Y., Lu, W., Pan, F., Meng, T., Zhao, K., Zhou, L., Shen, S., Liu, L., Liu, Q., & Xiong, C. (2020). Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine*, 28, 100604. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100604>
18. Li, X., Lu, H., Li, F., Zhang, Q., Wang, T., Qiang, L., & Yang, Q. (2022). Impacts of COVID-19 and SARS-CoV-2 on male reproductive function: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ open*, 12(1), e053051. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053051>

19. Mannur, S., Jabeen, T., Khader, M. A., & Rao, L. (2021). Post-COVID-19-associated decline in long-term male fertility and embryo quality during assisted reproductive technology. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 114(5), 328–330. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab019>
20. Meng, T. T., Dong, R. J., & Li, T. G. (2021). Relationship between COVID-19 and the male reproductive system. *European review for medical and pharmacological sciences*, 25(2), 1109–1113. https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24682
21. Mincheva, M. N., Massarotti, C., Ali, Z. E., Serdarogullari, M., Hotaling, J., Best, J., Ramasamy, R., & Uraji, J. (2021). #ESHREjc report: does SARS-CoV-2 affect male fertility?. *Human reproduction (Oxford, England)*, 36(6), 1730–1731. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab120>
22. Molina P.E.(Ed.), (2018). Male reproductive system. *Endocrine Physiology*, 5e. McGraw Hill. <https://accessmedicine.udemoproxy.elogim.com/content.aspx?bookid=2343§ionid=183488749>
23. Moryousef, J., Alkandari, M. H., & Zini, A. (2022). Case - Sperm DNA fragmentation associated with COVID-19 infection. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*, 16(5), E301–E303. <https://doi.org/10.5489/cuaj.7721>
24. Pánico P, Ostrosky-Wegman P, Salazar A. The potential role of COVID-19 in the induction of DNA damage Mutation research. *Reviews in Mutation Research*. 2022 Jan;789:108411-108411. PMID: PMC8767986.

25. Papava, V et al. Influence of COVID-19 on Male Fertility. *International Journal of Progressive Sciences and Technologies*, [S.I.], v. 29, n. 2, p. 391-395, nov. 2021. ISSN 2509-0119. Available at: <<http://www.ijpsat.es/index.php/ijpsat/article/view/3812>>. Date accessed: 08 june 2022. doi:<http://dx.doi.org/10.52155/ijpsat.v29.2.3812>.
26. Patel, D. P., & Hsieh, T. C. (2022). Can fever alone alter sperm parameters after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection?. *Fertility and sterility*, 117(2), 297. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.11.035>
27. Patel, D. P., Punjani, N., Guo, J., Alukal, J. P., Li, P. S., & Hotaling, J. M. (2021). The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. *Fertility and sterility*, 115(4), 813–823. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.033>
28. Piroozmanesh H , Cheraghi E, Naserpoor L, Aghashahi M, Jannatifar R. The Effect of COVID-19 Infection on Sperm Quality and Male Fertility. *Jentashapir J Cell Mol Biol.* 2021;12(2):e115390. doi: [10.5812/jjcm.115390](https://doi.org/10.5812/jjcm.115390).
29. Scropo, F. I., Costantini, E., Zucchi, A., Illiano, E., Trama, F., Brancorsini, S., Crocetto, F., Gismondo, M. R., Dehò, F., Mercuriali, A., Bartoletti, R., & Gaeta, F. (2021). COVID-19 disease in clinical setting: impact on gonadal function, transmission risk, and sperm quality in young males. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 33(1), 97–102. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2021-0227>
30. Sengupta, P., & Dutta, S. (2020). Does SARS-CoV-2 infection cause sperm DNA fragmentation? Possible link with oxidative stress. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*, 25(5), 405–406. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1787376>
31. Temiz, M. Z., Dincer, M. M., Hacibey, I., Yazar, R. O., Celik, C., Kucuk, S. H., Alkurt, G., Doganay, L., Yuruk, E., & Muslumanoglu, A. Y. (2021). Investigation of SARS-

- CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. *Andrologia*, 53(2), e13912. <https://doi.org/10.1111/and.13912>
32. Tian, Y., & Zhou, L. Q. (2021). Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. *Reproduction (Cambridge, England)*, 161(2), R37–R44. <https://doi.org/10.1530/REP-20-0523>
33. Walsh T.J., & Smith J.F. (2020). Male infertility. McAninch J.W., & Lue T.F.(Eds.), Smith & Tanagho's General Urology, 19e. McGraw Hill. <https://accessmedicine.udemproxy.elogim.com/content.aspx?bookid=2840§ionid=241664856>
34. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 6th ed. Geneva: World Health Organization; 2021.
35. Yang, T., Deng, L., Sun, B., Zhang, S., Xian, Y., Xiao, X., Zhan, Y., Xu, K., Buonocore, J. J., Tang, Y., Li, F., & Qiu, Y. (2021). Semen quality and windows of susceptibility: A case study during COVID-19 outbreak in China. *Environmental research*, 197, 111085. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111085>
36. Youngster, M., Avraham, S., Yaakov, O., Landau Rabbi, M., Gat, I., Yerushalmi, G., Sverdlove, R., Baum, M., Maman, E., Hourvitz, A., & Kedem, A. (2022). IVF under COVID-19: treatment outcomes of fresh ART cycles. *Human reproduction (Oxford, England)*, 37(5), 947–953. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac043>