

CARTA AL DIRECTOR

Impacto de la pandemia COVID-19 en andrología. Recomendaciones en la práctica clínica diaria



Impact of the pandemic COVID-19 in andrology. Recommendations in daily clinical practice

El 11 de marzo de 2020 la infección por el virus del coronavirus (COVID-19) fue decretada pandemia por parte de la Organización Mundial de la Salud¹. Esta situación afecta a la salud y a los derechos sexuales y reproductivos a distintos niveles, de forma individual y social. Es nuestro deber como profesionales conocer las implicaciones de la pandemia sobre la salud sexual y reproductiva de nuestros pacientes con la finalidad de proporcionar el mejor de los cuidados y las recomendaciones pertinentes tanto en el momento actual como en los meses venideros.

A pesar de que la información disponible acerca de la COVID-19 es limitada a día de hoy, en años anteriores otros brotes de infección por coronavirus, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), en 2002-2003, y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), reportado por primera vez en 2012, irrumpieron a nivel mundial. Basándonos en la información disponible hoy y tomando en cuenta las recomendaciones aplicadas en brotes previos, proporcionamos una serie de principios y de recomendaciones basadas en la evidencia actual disponible.

La interacción entre los factores de riesgo, los factores biológicos y los factores de comportamiento es compleja. Todavía no se sabe si las tasas de mortalidad de casos COVID-19 más altas informadas en hombres en comparación con mujeres hasta la fecha se atribuyen a la susceptibilidad biológica específica del sexo, a variaciones en las comorbilidades preexistentes, a los factores de riesgo en el comportamiento o a la combinación de los anteriores^{2,3}.

Las crisis humanitarias pasadas han demostrado que el acceso reducido a los servicios de planificación familiar, atención prenatal, violencia de género y atención de salud mental aumenta las tasas y secuelas de embarazos no deseados, abortos extrahospitalarios, infecciones de transmisión sexual (ITS), complicaciones del embarazo, aborto espontáneo, trastorno por estrés posttraumático, depresión, suicidio, violencia doméstica y mortalidad materna e infantil^{4,5}.

Adicionalmente, la elevada contagiosidad del virus, combinada con la falta de recursos sanitarios, como mascarillas y equipos de protección, ha multiplicado el riesgo de contagio con una elevada tasa de infecciones registradas entre los trabajadores de la salud, lo que inevitablemente implica la necesidad de adaptar la asistencia sanitaria de cara a las semanas venideras e implica reorganizar nuestras actividades diarias de una manera muy diferente de lo que solíamos hacerlo hasta hace unas semanas. Es probable que estas medidas deban ponerse en práctica durante muchos meses considerando el alcance actual de la pandemia.

En lo que respecta concretamente al campo de la andrología, a día de hoy nos planteamos una serie de preguntas relacionadas con la pandemia que afectan a nuestra práctica clínica diaria y que requieren una respuesta científica: ¿Es posible encontrar el virus en el líquido seminal? ¿El SARS-CoV-2 infecta los testículos y, en caso afirmativo, cómo se traduce clínicamente? ¿Cuáles son los efectos del virus y los problemas relacionados con el virus (infección asintomática, aislamiento, cuarentena) sobre la función sexual, el comportamiento sexual y la reproducción en general?

Como todos sabemos, el virus se transmite por aerosoles que pueden permanecer suspendidos en el aire durante muchos minutos después de toser o estornudar, e inicialmente se localiza principalmente en la cavidad orofaríngea y nasofaríngea de la persona infectada. La transmisión puede ser directa, si la otra persona se encuentra lo suficientemente cerca, o indirecta, a través de superficies en las que se ha demostrado que el virus puede sobrevivir⁶. También se ha documentado la presencia del virus en las heces de los pacientes infectados⁷. Este hecho es de vital importancia tanto a la hora de protegernos como profesionales como al momento de aconsejar a nuestros pacientes. La limpieza adecuada de los espacios compartidos y la higiene personal son fundamentales.

Los estudios realizados hasta la fecha no han conseguido detectar el virus en muestras de sudor, semen o fluidos vaginales, pero si el paciente o su pareja presentan síntomas, es preferible evitar las relaciones sexuales. La recomendación para los pacientes que son positivos para el virus es mantener un aislamiento dentro del domicilio, en una habitación individual, minimizando el contacto con el resto de habitantes de la casa. Las relaciones sexuales suponen una situación con un grado de exposición muy elevado; por tanto, el contagio es posible si una de las dos personas está infectada. Las personas que están asintomáticas tras haber pasado la

infección deberían mantener estas mismas precauciones hasta que hayan eliminado el virus de su organismo, ya que se ha demostrado que, incluso sin síntomas, pueden transmitirlo.

La entrada del virus en las células diana depende de la proteína S del SARS-CoV-2 y requiere la preparación de la proteína S por las proteasas celulares, lo que permite la fusión de las membranas viral y celular⁸. El SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) como receptor de entrada^{9,10}, y emplea una proteasa transmembrana, la serina 2 (TMPRSS2), para el cebado de la proteína S^{11,12}. La interacción virus/ECA2 se demostró previamente en otros coronavirus (SARS-CoV-1). Dado que estos coronavirus comparten una identidad de secuencia del 80%⁸, el SARS-CoV-2 podría usar un mecanismo de entrada similar, posiblemente con una afinidad para la ECA2 aún mayor en comparación con el SARS. Por tanto, todos los tejidos del cuerpo humano que expresan el receptor ECA2 podrían verse afectados y dañados por la infección¹³.

El síndrome respiratorio agudo severo relacionado con el SARS-CoV-2 es el paso final, y probablemente el más grave, del proceso infeccioso del virus. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que la infección también tiene implicaciones en el tracto urogenital, lo cual se debe tener en cuenta al tratar a pacientes con SARS-CoV-2.

El sistema reproductivo masculino es vulnerable a la infección. Otros virus, como el VIH, el de la hepatitis B y C, el de la parotiditis Epstein-Barr y el VPH pueden causar orquitis viral e incluso provocar infertilidad masculina y tumores testiculares. Un análisis de autopsias de tejido testicular obtenidas de 6 pacientes fallecidos a causa de la COVID-19 mostró que este virus puede inducir orquitis¹⁴. Los resultados anatomopatológicos mostraron apoptosis de las células espermatogénicas, destrucción de células germinales, disminución de los espermatozoides en el epitelio seminífero (fallo de espermación), engrosamiento de la membrana basal e infiltración por leucocitos en los 6 especímenes¹⁵. Además, la infiltración de leucocitos y linfocitos T CD3+ y macrófagos CD68+ en el tejido intersticial de los testículos puede producir interferones que inhiben la esteroidogénesis y la producción de testosterona¹⁶. Las citoquinas inflamatorias que son producidas por estas células puede activar la respuesta autoinmune, destruyendo el epitelio seminífero, que conduce a una orquitis autoinmune¹⁴. Los altos niveles de citocinas después de haberse infectado por el virus pueden causar deterioro en espermatogénesis y esteroidogénesis, lo cual afecta la fertilidad.

Otro estudio reciente proporciona información sobre alteración de la función gonadal masculina en la infección por SARS-CoV-2. Este estudio demostró que la relación entre la testosterona y la hormona luteinizante (T/LH) en 81 pacientes con COVID-19 se redujo drásticamente en comparación con 100 pacientes sanos de la misma edad ($p < 0,0001$). La relación T/LH se comporta como un potencial marcador de daño al sistema reproductivo¹⁵.

De todo lo anterior podemos concluir que el avance de la investigación y la evolución de la pandemia nos permitirán conocer en un futuro si existen secuelas sobre la función reproductiva a consecuencia de la infección por COVID-19. Con la información disponible a día de hoy parece aconsejable estudiar aquellos varones jóvenes que hayan sufrido la enfermedad y que estén preocupados por su fertilidad.

Como consecuencia de la pandemia, nuestra actividad, tanto en el ámbito de consultas externas como en el ámbito quirúrgico, se ha visto gravemente afectada, y la adaptación de la misma en los días venideros pasa por definir cuáles son los procedimientos que pueden y deben retrasarse sin comprometer el pronóstico y el bienestar del paciente.

En lo que respecta a la actividad quirúrgica, muchos procedimientos urológicos pueden requerir ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) inmediatamente después de la cirugía o debido a complicaciones mayores que amenazan la vida. Por ello, solo los procedimientos quirúrgicos de emergencia deben estar garantizados. Se deben considerar también en la medida de lo posible aquellos procedimientos oncológicos en los que la demora pueda acarrear un cambio sustancial en el pronóstico (tumor vesical infiltrante, tumores de tracto urinario superior, tumores prostáticos de alto riesgo). De las intervenciones practicadas en andrología, la criopreservación seminal previa a tratamiento oncológico probablemente sea el único motivo de consulta andrológico que requiera valoración presencial en consultas y tratamiento quirúrgico preferente. Respecto a los tratamientos de fertilidad, los datos publicados sugieren que los síntomas en mujeres embarazadas son similares a los de otras personas, y que no hay evidencia de mayores riesgos maternos o fetales. Sin embargo, considerando los datos iniciales y la falta de conocimiento integral sobre la patogénesis del SARS-CoV-2 durante el embarazo, las sociedades de reproducción humana han recomendado posponer las transferencias de embriones y no iniciar nuevos ciclos de tratamiento. Se debe evaluar cuidadosamente la nueva evidencia para ajustar estas recomendaciones conforme avanza la pandemia y ser capaces en cualquier momento de ajustarlas en los tratamientos de reproducción asistida¹⁷. En los pacientes que requieran cirugía protésica se recomienda diferir el tratamiento hasta que las condiciones de seguridad sean óptimas en nuestro centro de trabajo¹⁸.

Con la finalidad de disminuir la posibilidad de contagio en los pacientes que requieran tratamiento quirúrgico preferente, la mayoría de los centros hospitalarios han puesto en marcha diversos protocolos, que incluyen la determinación de PCR y/o serologías y radiografía/TAC torácica previo a la intervención (en el caso de cirugía programada), la creación de áreas quirúrgicas, de reanimación y UCI diferenciadas donde se evite el contacto con pacientes contagiados, la agilización de las altas médicas y la ambulatorización de procedimientos que así lo permitan. En lo que respecta al área de consultas, se recomienda la creación de circuitos de «tránsito de pacientes» dentro del hospital, el distanciamiento horario de pacientes que acuden de forma presencial con el fin de evitar aglomeraciones en las salas de espera, así como la reestructuración del espacio físico de las mismas y el ajuste horario para evitar coincidencia de pacientes con SARS-CoV-2 en período de convalecencia que requieran revisiones con pacientes que acuden a consultas por otros motivos.

Respecto a la actividad de consultas externas, la mayoría de los centros hospitalarios han optado por potenciar al máximo la actividad no presencial. Así, la consulta telefónica y la videollamada nos permiten en muchos casos atender pacientes evitando desplazamientos y minimizando el riesgo de contagio. Esta fórmula es particularmente útil en el caso de las revisiones o cuando la anamnesis

es suficiente para orientarnos acerca de las estrategias diagnósticas sucesivas sin necesidad de valorar presencialmente al paciente. Así, en pacientes con disfunción eréctil o eyaculación precoz, probablemente la anamnesis resulte suficiente a la hora de prescribir un tratamiento de inicio. Los pacientes con enfermedad de Peyronie pueden ser valorados mediante autofotografías y pueden ser candidatos a estrategias de tratamiento conservador (tratamiento oral o mediante dispositivos de tracción) en primera instancia. Se recomienda de momento diferir tratamientos andrológicos que requieran valoración presencial (tratamiento intralesional de la enfermedad de Peyronie, tratamiento intracavernoso o tratamientos con ondas de choque).

En resumen, como garantes de salud tenemos el deber y la obligación de pensar en nuestros pacientes en todos los aspectos, tanto en su seguridad como en el beneficio del tratamiento, y establecer la relación de riesgo-beneficio en cada caso. Esperamos que estas recomendaciones sean de utilidad para todos y nos permitan transitar este difícil camino con responsabilidad y buen hacer. La comunicación entre los profesionales y el impulso de la actividad científica son fundamentales para conocer el alcance y las secuelas que traerá esta pandemia. Solo a través del conocimiento seremos capaces de hacer frente a los nuevos desafíos que tenemos delante y de ofrecer respuestas a nuestros pacientes.

Financiación

No se ha recibido financiación para la elaboración de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Mediante la presente los autores declaramos que no poseemos ningún conflicto de intereses en relación con la elaboración de este manuscrito.

Bibliografía

1. World Health Organization. What is a pandemic? World Health Organization 2010. Disponible en: https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/en/.
2. 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;395:809–15.
3. Hall KS, Samari G, Garbers S, Casey SE, Diallo DD, Orcutt M, et al. Centring sexual and reproductive health and justice in the global COVID-19 response. *Lancet*. 2020;395:1175–7.
4. McGinn T. Reproductive health of war-affected populations: What do we know? *Int Fam Plan Perspect*. 2000;26:174–80.
5. Lin H-C, Yang W-L, Zhang J-L, Dai Y-T, Wang R. Penile rehabilitation with a vacuum erectile device in an animal model is related to an antihypoxic mechanism: Blood gas evidence. *Asian J Androl*. 2013;15:387–90.
6. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382:1564–7.

7. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: Implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:386–9.
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–80.e8.
9. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126:1456–74.
10. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5:562–9.
11. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol*. 2010;84:12658–64.
12. Glowacka I, Bertram S, Muller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol*. 2011;85:4122–34.
13. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014;13:397–406.
14. 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;74:410–6.
15. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *Sexual and Reproductive Health*; 2020 mar [consultado 1 May 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.21.20037267>.
16. Hedger MP, Meinhardt A. Cytokines and the immune-testicular axis. *J Reprod Immunol*. 2003;58:1–26.
17. Monteleone PA, Nakano M, Lazar V, Gomes de APH, Bonetti TC. A review of initial data on pregnancy during the COVID-19 outbreak: Implications for assisted reproductive treatments. *JBRA Assist Reprod*. 2020;24:219–25.
18. Cocci A, Presicce F, Russo GI, Cacciamani G, Cimino S, Minerini A. How sexual medicine is facing the outbreak of COVID-19: Experience of Italian urological community and future perspectives. *Int J Impot Res*. 14 Abr 2020 [consultado 21 Abr 2020]. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41443-020-0270-4>.

María Alejandra Egui Rojo^{a,*}, Esaú Fernández-Pascual^{b,d} y Juan Ignacio Martínez-Salamanca^{c,d}

^a Servicio de Urología, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, España

^b Servicio de Urología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Servicio de Urología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid, Majadahonda, Madrid, España

^d Lyx Instituto de Urología, Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dra_eguirojo@hotmail.com (M.A. Egui Rojo).